

TUBERCULOSE EN BLOEDZIEKTE

(„ZIEKTE VAN LANDOUZY“)

LANE MEDICAL LIBRARY

A. ARENDS

Tuberculose en bloedziekte
(„ZIEKTE VAN LANDOUZY“)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154010_0042

TUBERCULOSE EN BLOEDZIEKTE

(„ZIEKTE VAN LANDOÜZY“)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT
TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-
MAGNIFICUS Dr. D. VAN OS, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 2 JULI 1947,
DES NAMIDDAGS TE VIER UUR

DOOR

ALBERTUS ARENDS,

GEBOREN TE ZOELMOND

*Aan de nagedachtenis van
mijn ouders en broer*

UIT HET PATHOLOGISCH-ANATOMISCH LABORATORIUM DER
RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN

PROMOTOR : Prof. Dr. J. J. TH. VOS.

INHOUD

INLEIDING.	Blz.
HOOFDSTUK I.	
Het verband tussen sepsis tuberculosa acutissima en typhobacillose van Landouzy.	12
HOOFDSTUK II.	
Sepsis tuberculosa acutissima.	25
a. Veelvuldigheid.	26
b. Bespreking van de literatuur.	27
c. Clinisch beeld.	43
d. Pathologisch-anatomisch beeld.	47
HOOFDSTUK III.	
Beschrijving van de zelf waargenomen gevallen.	54
HOOFDSTUK IV.	
Beschouwingen over de pathogenese van sepsis tuberculosa acutissima.	74
HOOFDSTUK V.	
Bijzondere hoedanigheden van de tuberkelbacillen bij sepsis tuberculosa acutissima.	79
a. Massale infectiedosis.	79
b. Bijzonder type tuberkelbacil.	81
c. Groote virulentie of toxiciteit.	85
HOOFDSTUK VI.	
Bijzondere hoedanigheden van het individu bij sepsis tuberculosa acutissima.	91

HOOFDSTUK VII.

Blz.

Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen bloedziekte en tuberculose.	97
a. Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen chronische myeloide leucaemie en tuberculose.	100
1. Invloed van leucaemie op tuberculose.	103
2. Invloed van tuberculose op leucaemie.	111
b. Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen acute leucaemie of myeloide reactie en tuberculose.	114
c. Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen agranulocytose of panmyelophthise en tuberculose.	130
Beschrijving van een eigen geval (V) van beenmerginsufficiëntie bij tuberculose.	138
d. Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen polycythaemie of pernicieuse anaemie en tuberculose.	143
e. Gevolgtrekkingen.	144

HOOFDSTUK VIII.

Beteekenis van de leucocyten bij tuberculose.	146
---	-----

HOOFDSTUK IX.

Slotbeschouwingen.	159
--------------------	-----

HOOFDSTUK X.

Samenvatting.

Résumé.

Summary.

Zusammenfassung.

Literatuurlijst.

INLEIDING

Het doel van dit onderzoek is de bestudeering van dien, gelukkig zeldzamen, doch door zijn dramatisch beloop treffenden vorm van tuberculose, welke in de literatuur bekend staat als sepsis tuberculosa acutissima. Met deze, den laatsten tijd algemeen gebruikelijke, maar allerminst zinrijke benaming wordt een meestal na korter of langer tijd met den dood eindigende aandoening aangeduid die zoowel wat betreft het klinische als het pathologisch-anatomische beeld eigenaardigheden toont, welke haar terecht tot een afzonderlijk ziektebeeld stempelen. De ernstige veranderingen van het bloedbeeld, die hierbij dikwijls worden aangetroffen, brengen ons in aanraking met het vraagstuk van de betrekkingen tusschen bloedziekte en tuberculose in het algemeen.

Enkele gevallen, die binnen betrekkelijk korten tijd in het Pathologisch-Anatomisch Instituut te Groningen ter obductie kwamen, waren de aanleiding tot dit onderzoek.

Aan de bespreking van de in de literatuur bekende en van de zelf waargenomen gevallen dient vooraf te gaan een schets van de historische ontwikkeling van het begrip „sepsis tuberculosa acutissima”. Hiervoor is noodig, dat allereerst een overzicht van het door Landouzy in 1882 beschreven ziektebeeld van de „typhobacillose” wordt gegeven. Immers, hieruit is het begrip „sepsis tuberculosa acutissima” voortgekomen.

In het eerste hoofdstuk zal dus het verband uiteen gezet worden tusschen typhobacillose en sepsis tuberculosa acutissima. Hierbij zal blijken, dat deze beide termen in wezen verschillende ziekte toestanden aanduiden en dat vele onderzoekers deze ten onrechte promiscue gebruiken.

In het tweede hoofdstuk wordt aan de hand van de in de literatuur bekende gevallen een zoo volledig mogelijk overzicht gegeven van het klinische en pathologisch-anatomische beeld van sepsis tuberculosa acutissima.

Bijzondere aandacht wordt besteed aan de hierbij dikwijls waargenomen sterke veranderingen van het bloedbeeld, die van den meest uiteenlopenden aard kunnen zijn. De bezwaren, die tegen het begrip sepsis tuberculosa acutissima zijn in te brengen, worden uiteengezet. Vele malen heeft men getracht andere benamingen voor dit ziektebeeld in te voeren; de naam sepsis tuberculosa acutissima heeft zich echter algemeen kunnen handhaven.

In het derde hoofdstuk worden enkele eigen gevallen van sepsis tuberculosa acutissima medegedeeld, waarbij na een uitvoerige beschrijving steeds een korte samenvatting volgt.

Het vierde hoofdstuk is gewijd aan beschouwingen over de pathogenese van sepsis tuberculosa acutissima. Als mogelijke oorzaken voor het ontstaan van dezen a-reactieven vorm van tuberculose komen zoowel bijzondere hoedanigheden van de tuberkelbacillen als bijzondere eigenschappen van het individu in aanmerking. Deze twee mogelijkheden worden in de hoofdstukken vijf, respectievelijk zes uitvoerig onder oogen gezien.

In het zevende hoofdstuk wordt nader ingegaan op de veranderingen van het bloedbeeld bij sepsis tuberculosa acutissima, terwijl naar aanleiding hiervan en voor zoover noodzakelijk tevens een overzicht wordt gegeven van de gegevens, die de literatuur oplevert over bloedziekte en tuberculose in het algemeen. De meening wordt geopperd, dat een primair reeds bestaande bloedziekte in vele gevallen van sepsis tuberculosa acutissima verantwoordelijk is te stellen voor het eigenaardige a-reactieve karakter van dezen vorm van tuberculose.

Deze meening wordt nader uitgewerkt in het achtste hoofdstuk, waarin de beteekenis van de leucocyten bij tuberculose behandeld wordt.

Tenslotte wordt in een afzonderlijk hoofdstuk getracht, de eigenaardigheden van vele gevallen van sepsis tuberculosa acutissima te verklaren uit een insufficiëntie van het leucocytair apparaat.

HOOFDSTUK I

Het verband tusschen sepsis tuberculosa acutissima en typhobacillose van Landouzy

In 1882 verscheen de eerste van een reeks publicaties van L a n d o u z y, waarin hij de ontdekking van een nieuwen, tot dusver onbekenden, vorm van acute tuberculose aankondigde. Het klinische beeld van dezen vorm van tuberculose gelijkt, zoo zegt L a n d o u z y, zeer veel op typhus. Men ziet een patiënt „avec un embarras gastrique fébrile, une typhoidette ou une dothiënenterie, ¹⁾ alors qu'il s'agirait de toute autre chose, alors qu'il s'agirait d'une des modalités peu connues — pourtant assez communes — de l'infection tuberculeuse."

Dit ziektebeeld wordt door L a n d o u z y als volgt omschreven: „fièvre bacillaire praetuberculeuse à forme typhoïde," ook kortweg door hem genoemd „typhobacillose."

We ontmoeten ook tegenwoordig nog den naam typhobacillose veelvuldig in de literatuur. Dikwijls worden er ziekte toestanden met zeer uiteenlopend karakter mee aangeduid. Dit is een gevolg van het feit, dat L a n d o u z y, onder een en denzelfden naam, prognostisch en vermoedelijk ook wezenlijk verschillende ziektebeelden heeft vereenigd.

In dit eerste hoofdstuk zal getracht worden uiteen te zetten voor welke ziektebeelden de naam typhobacillose gerechtvaardigd is, en voor welke niet.

G o u g e r o t, een der leerlingen van L a n d o u z y, heeft in zijn dissertatie „bacillose non folliculaire, étude de réactions non folliculaires des tissus aux bacilles de K o c h", geschreven in 1908, van het woord typhobacillose den volgende uitleg gegeven: „la première partie du mot rapelle la ressemblance clinique avec la fièvre typhoïde, la deuxième partie du mot „bacillose" signifie qu'il ne s'agit non pas d'une forme anatomique banale de tuberculose avec tubercules de L a ë n n e c, avec granulations de B a y l e, mais d'une tuberculose sans tubercules, donc d'une bacillose." L a n d o u z y meent hier te doen te hebben met een bijzonderen nog onbekenden vorm van acute tuberculose, welke hij scherp van de andere vormen van acute tuberculose, zooals de

¹⁾ Terwijl er in het begin der vorige eeuw over de met koorts gepaard gaande besmettelijke ziekten nog groote verwarring heerschte, werd deze benaming — afgeleid van dothiën, dat bloedzweer beteekent — door P. B r e t o n n e a u te Tours op grond van pathologisch-anatomische onderzoekingen gegeven aan de typhusepidemie, welke van 1816—1819 Touraine teisterde.

A. Trousseau. Archives générales T 10, 1826.

miliaire tuberculose en de kazige pneumonie, onderscheidt. Het klinische beeld lijkt in niets of bijna niets op tuberculose. De overeenkomst met typhus is daarentegen zeer groot. Het bacteriologische onderzoek leerde echter, dat de bacil van Koch en niet die van Eberth de verwekker was. Het pathologisch-anatomisch onderzoek bracht aan het licht, dat er slechts zeer weinig gelocaliseerde haarden in den vorm van tuberculose worden gevonden. Clinisch staan de algemeene ernstige ziekteverschijnselen op den voorgrond. Landouzy kwam daarom tot de conclusie, dat de zware ziekteverschijnselen te wijten zijn aan intoxicatie met tuberculine: „Ils étaient plus aux prises avec la tuberculine qu'avec des localisations tuberculeuses.”

De ziekte-toestand zou ontstaan als gevolg van een intoxicatie met het gift van de tuberkelbacil, en wel vóórdat er tuberkels zijn gevormd. Landouzy zegt: „A ce moment, nos fausses dothiëntéries sont à la tuberculose ce que sont les scarlatins sans scarlatine, ce que sont les varioleux qui meurent avec un rash, à la période de papulation, avant la vésiculo-pustulation.” „De même qu'on peut être tabétique sans être ataxique, on peut être bacillaire sans être tuberculeux.” In dit laatste zinnetje, dat men dus „bacillair” kan zijn zonder „tuberculeus” te zijn, ligt de kern van Landouzy's gedachtengang.

Het gevaar dezer aandoening ligt niet in de uitbreiding van het tuberculeuse proces, zooals bij andere vormen van tuberculose, waarbij steeds meer tuberkels gevormd worden, maar veeleer in de intoxicatie en uitgebreide impregnatie van de weefsels met het gift van de tuberkelbacil.

Landouzy toont op klinische en pathologisch-anatomische gronden aan, „qu'on peut avoir été, demeurer, mourir ou guérir bacillaire, sans devenir, cliniquement parlant, tuberculeux.”

Zijn er in deze bacillaire periode toch enkele granulaties, dan zijn deze in elk geval zoo weinig ontwikkeld, dat ze nog geen klinische verschijnselen geven. Ze zijn echter juist voldoende om bij de obductie het aetiologische stempel op de ziekte te drukken. In deze gevallen is het zoo, dat „L'infection tuberculeuse est répandue avec une telle discrétion, que la localisation du mal, dans tel ou tel viscère, ne s'est manifestée par aucun phénomène extérieure.”

Men vindt bij de obductie teekenen, welke gewoonlijk bij algemeene infectieuze aandoeningen gevonden worden, zooals vergrooting van de milt, degeneratie van de lever, een zekeren graad van hyperaemie van de longen en injectie van het darmslijmvlies, doch slechts weinige tuberkels, meestal ten getale van ongeveer 5 of 6 in de longtoppen; „C'est à dire une véritable paradoxe entre la symptomatologie et l'anatomie pathologique.”

Ten tijde van Landouzy onderscheidde men drie vormen van tuberculose:

- 1e. de gewone phthisis met chronisch of subacuut beloop;

2e. de vliegende tering, „phthisie rapide”; deze onderscheidt zich alleen door het acutere beloop van de gewone phthisis ;

3e. „la phthisie aiguë ou granulie”; het clinische beloop en het pathologisch anatomische beeld zijn hierbij geheel anders dan bij de twee eerste vormen.

Bij al deze drie vormen is de diagnostiek over het geheel gemakkelijk. Geheel anders is het bij de typhobacillose. Noch gedurende het leven, noch na den dood zijn er de algemeen bekende verschijnselen van tuberculose. Het ziektebeeld toont zoo groote overeenkomst met typhus, dat de clinicus zelfs in het geheel niet aan tuberculose denkt. Het bovenstaande moge verduidelijkt worden door aanhaling van één ziektegeschiedenis der vele patiënten, die L a n d o u z y heeft beschreven. Een vrouwelijke patiënte van 24 jaar wordt op den 18den dag van haar ziekte opgenomen met de door den huisarts gestelde diagnose „fièvre typhoïde”. Inderdaad zijn er verschijnselen, die daarop wijzen : zwaar algemeen ziektegevoel, psychische verwardheid, vermagering, hooge koorts, droge tong, opgezette buik en lichte diarrhee. Er zijn echter enkele dingen, waardoor L a n d o u z y aan de juistheid van de diagnose twijfelt, namelijk vrij sterke temperatuursschommelingen, het ontbreken van roseolen, de snelle dicrote pols, en voorts de afwezigheid van de voor typhus zoo karakteristieke initiale tracheobronchitis. Bij de obductie bleek, dat L a n d o u z y terecht had getwijfeld. Men vond namelijk „des lésions dothi-énentériques, une rate grosse”, en bovendien in één der longtoppen vier versche, grijze, transparante tuberkels. „La malade était morte en typhisation tuberculeuse et non typhique dothi-énentérique.”

Dergelijke gevallen toonen volgens L a n d o u z y duidelijk aan, dat er een toxaemische tuberculose in het spel is, omdat de gelocaliseerde haarden van het tuberculeuse proces immers zeer gering zijn en de ziekteverschijnselen zeker niet voldoende kunnen verklaren.

Wij laten het voorloopig bij dit eene voorbeeld uit de bonte rij van gevallen, welke L a n d o u z y ons voor oogen stelt. De pathologisch-anatomische gegevens zijn helaas over het algemeen vrij onvolledig. Slechts in weinig gevallen werd obductie verricht en ook dan nog vinden we niet veel meer dan opmerkingen, zooals hierboven werden aangehaald. De clinische beschrijvingen daarentegen zijn zeer volledig en geven ons een goed beeld van de moeilijkheden, welke de differentieele diagnose ten opzichte van typhus oplevert.

De patiënten zijn enkele dagen voor het uitbreken der ziekte mat en terneergeslagen. Daarna krijgen ze continue, soms iets remitterende koorts. De milt en vaak ook de lever zijn vergroot; de tong is beslagen; er is meteorisme met maaglasten en soms diarrhee. Vooral op de somnolentie van de patiënten legt L a n d o u z y sterk den nadruk. De ziekte onderscheidt zich slechts door „quelques nuances” van typhus. Deze geringe verschillen hebben

afzonderlijk gezien niet veel waarde, gecombineerd zijn ze echter voor den medicus, die er op verdacht is, wel degelijk van belang. De belangrijkste verschillen zijn de volgende :

1e. de temperatuursschommelingen zijn veel duidelijker dan bij typhus, wisselend van dag tot dag, of van week tot week ;

2e. de polsfrequentie is in verhouding tot de temperatuur hooger dan bij typhus ;

3e. roseolen ontbreken meestal; L a n d o u z y zag deze slechts in 5 % van zijn gevallen en gaat zelfs zoo ver om elk typheus ziektebeeld, zonder roseolen, verdacht te vinden voor typhobacilliose ;

4e. is er geen catarrh van pharynx, larynx, trachea en bronchi ;

5e albuminurie is zeldzaam ;

6e. toediening van kinine, zelfs in hooge dosis, beïnvloedt de temperatuur niet; dit feit is niet onbelangrijk, daar kininesulfaat, volgens L a n d o u z y, een der beste medicamenten tegen typhus is.

L a n d o u z y stelt nu de vraag, waarom men nu eigenlijk van zoo'n toxaemische tuberculose niet zou kunnen genezen, zooals men toch ook van kraamkoorts, pokken, roodvonk en dergelijke aandoeningen kan herstellen. Inderdaad gelukte het hem om een groot aantal gevallen van typhobacilliose te verzamelen, waarbij de acute typheuse ziekteverschijnselen na eenigen tijd verdwenen. Tijdens de reconvalescentie ontstonden dan echter meestal de teekenen van een tuberculeus proces, wat volgens L a n d o u z y het beste bewijs is, dat beide aandoeningen met elkaar in verband staan. Een voorbeeld van een dergelijk geval is het volgende. Een patiënt wordt in het ziekenhuis opgenomen in een typheusen ziektoestand, maar ontbreken van roseolen doet L a n d o u z y aan de diagnose typhus twijfelen. De patiënt herstelt zich voorspoedig, de temperatuur daalt, de eetlust keert terug. Na een korte wandeling van den patiënt tijdens de reconvalescentie begint de koorts echter opnieuw en nu ontwikkelen zich verschijnselen van exsudatieve pleuritis. Deze pleuritis is volgens L a n d o u z y geen toevalligheid, maar het gevolg van de typhobacilliose, welke de patiënt heeft doorgemaakt. Op deze wijze verloopende gevallen zijn zelfs veel frequenter dan de rechtstreeks tot den dood voerende. Over een tijdsbestek van 25 jaren beschikte L a n d o u z y slechts over tien doodelijk verloopende gevallen. De prognose van de typhobacilliose is volgens hem dan ook quoad vitam gunstig, quoad sanationem ongunstig. Toch heeft L a n d o u z y in den loop der jaren ook gevallen van typhobacilliose gezien, waarbij een blijvende genezing is opgetreden. Op grond van al deze waarnemingen komt hij tot de gevolgtrekking, dat de typhobacilliose op drie verschillende wijzen kan verloopen :

1e. onder toenemende toxische verschijnselen treedt na enkele weken de dood in ;

2e. de toestand verbetert langzamerhand en er volgt reconvalescentie, maar daarna wordt de patiënt wederom ziek en wel ten gevolge van een gelocaliseerd tuberculeus proces; als zoodanig beschrijft L a n d o u z y pleuritis, meningitis en longtuberculose;

3e. de derde en zeldzaamste vorm tenslotte leidt tot volledige genezing: hiervan zijn aan L a n d o u z y slechts vijf op de honderd door hem beschreven gevallen bekend.

Deze nieuwe gedachtengang van L a n d o u z y had tot gevolg, dat in Frankrijk de typhobacillose uitvoerig werd bestudeerd en dat het spoedig gelukte om reeds tijdens het leven van den patiënt de tuberkelbacil als verwekker van de typhobacillose aan te toonen. Hiermede meende men de juistheid van L a n d o u z y's inzicht bewezen te hebben. J o u s s e t toonde bij lijders aan typhobacillose door middel van de caviaproef de tuberkelbacil in het bloed aan. Ook G o u g e r o t en W e i l - M o u r i q u a u d hebben deze exacte methode van onderzoek toegepast. G o u g e r o t injecteerde 5 cc bloed van een patiënt met typhobacillose intraperitoneaal bij de cavia en verwekte op deze manier een miliaire uitzaaiing in de buikholte. Op dezelfde wijze toonden W e i l en M o u r i q u a u d tuberkelbacillen aan in de urine van lijders aan typhobacillose.

Voordat het nieuwe ziektebeeld in de buitenlandsche literatuur bekend werd, was in Frankrijk de typhobacillose ook reeds een voorwerp van levendig experimenteel onderzoek. De eerste proeven dateeren reeds van 1888, dus enkele jaren na de eerste mededeeling van L a n d o u z y. C o r n i l injecteerde intraveneus tuberkelbacillen bij het konijn. Na 8 dagen werd obductie gedaan, waarbij hypertrophie van lever en milt werd gevonden, terwijl microscopisch geen tuberculeus granulatiweefsel werd waargenomen, doch slechts tuberkelbacillen bevattende necrotische haarden in de lever. Deze experimenten werden door Y e r s i n herhaald, met de vooropgezette bedoeling om typhobacillose te verwekken. Hij spoot in de oorvene van het konijn 1 tot 10 druppels van cultures van aviaire tuberkelbacillen. Al spoedig verdween bij deze dieren de eetlust, ze vermagerden sterk, terwijl na korten tijd onder septische, toxische verschijnselen de dood intrad. Bij de obductie vond hij een sterke vergrooting van milt, lever en nieren. Bij microscopisch onderzoek waren in lever en milt regelmatig tuberkelbacillen aan te toonen. Y e r s i n zegt: „Il n'y a, nous le répétons, aucun tubercule apparant, mais seulement une rate énorme et un foie très hypertrophié." Tegenwoordig nog is deze toxische vorm van experimenteele tuberculose in Frankrijk bekend als „Toxi-infection tuberculeuse du type Y e r s i n." L a n d o u z y zelf erkende deze proefnemingen als een experimenteel verwekken van een vorm van typhobacillose. L a n d o u z y stelt als vormen van tuberculeuse aandoeningen tegenover elkaar: bij het konijn het type-Y e r s i n en het type-V i l l e m i n, bij den mensch de typhobacillose en het type granulique d'E m p i s.

Aan G o u g e r o t gelukte het zelfs om al de drie vormen van typhobacillose in het dierexperiment na te bootsen.

Hij spoot bij konijnen intraveneus varieerende doses van humane of aviaire tuberkelbacillen in en verwekte een toxisch, septisch ziektebeeld, met sterke vermagering der dieren. De dieren, welke waren ingespoten met een groote dosis, stierven op den 16den tot 18den ziektedag. Bij de obductie vond hij dan een vergrooing van milt en lever, doch geen echte tuberkels. De dieren, die een middelmatige dosis hadden gekregen, verbeterden aanvankelijk, om enkele maanden later weer ziek te worden, waarbij zich dan veel tuberkels in de longen hadden ontwikkeld. Tenslotte bleek, dat na een zwakke dosis volledig en duurzaam herstel kon volgen.

Eigenaardig is het, dat er in het buitenland zoo weinig aandacht werd besteed aan dezen nieuwen vorm van tuberculose, terwijl toch de beschrijvingen vooral van de clinische verschijnselen door L a n d o u z y zeer grondig zijn en ook het bacteriologisch en experimenteel onderzoek in Frankrijk veel belangwekkende resultaten heeft opgeleverd. In 1908 werd door L a n d o u z y de typhobacillose nog weer eens opnieuw bewerkt. Hij had toen in den loop der jaren reeds meer dan 100 gevallen bijeen gebracht.

In 1914 heeft de Pool K r o k i e w i c z een geval beschreven als typhobacillose van L a n d o u z y. Het is echter de vraag, of deze diagnose juist was. Het betreft een 17-jarige patiënte, die in het geheel twee maanden ziek was met sterke hoofdpijn, hooge intermitterende koorts, hoesten, nu eens obstipatie, dan weer diarrhee. Milt en lever zijn palpabel. Leucocyten 10.200. Diazoreactie negatief. Erythemen en urticaria. In liquor en bloed worden met de uitstrijkmethode korte en lange gekorrelde staafjes aangetoond. In bouillon zijn er alleen bij microscopisch onderzoek cultures met zuurvaste staafjes aantoonbaar. De andere voedingsbodems voor tuberkelbacillen blijven echter steriel. Ook 6 ingeënte caviae blijven gezond. Na den dood was nergens tuberculose aantoonbaar, ook bij microscopisch onderzoek niet. Het geheele beeld leek veel meer op een septisch ziekteproces: sterke miltzwelling, hyperaemie en ontstekingshaarden in de onderste longkwabben en oppervlakkige necrotische haarden in het slijmvlies van den dikken darm. Deze laatste werden toegeschreven aan een kwikkuur, welke de patiënte gekregen had, daar zij tevens lijdende was aan lues. Vooral de bacteriologische gegevens doen ons sterk twifelen aan de juistheid van de diagnose. K r o k i e w i c s merkte op: „L'école allemande ne reconnaît pas la typhobacillose de L a n d o u z y et les affirmations de ce dernier ont encore peu d'écho.”

De geringe bekendheid buiten Frankrijk ligt volgens de meening van L a n d o u z y aan de omstandigheid, dat het hier gaat om een acuten vorm van tuberculose, waarbij genezing kan optreden, terwijl men in het algemeen ten onrechte aanneemt, dat acute tuberculose onherroepelijk tot den dood voert. Verschillende onderzoekers hebben er op gewezen, dat de naam typho-

bacillose niet geschikt is om algemeen ingevoerd te worden. De tuberculeuse aetiologie van de ziekte komt er immers niet in tot uitdrukking. Vandaar, dat *Aviragnet* getracht heeft om den naam „typhotuberculose” ingang te doen vinden. Pas in 1914, dat is dus 23 jaar na *Landouzy's* eerste publicatie, verschijnt de eerste casuïstische mededeeling over typhobacillose buiten Frankrijk, afgezien van het bovengenoemde dubieuze geval van *Krokiewicz*. Het was een mededeeling van *Reiche*. Volgens dezen onderzoeker is de onbekendheid van dit ziektebeeld een gevolg van zijn zeldzaamheid. Wel een merkwaardige opvatting, als we bedenken, dat *Landouzy* zelf meer dan 100 gevallen heeft waargenomen. Voor dien tijd vermeldt alleen *Fraenkel* ergens het door *Aviragnet* gekozen synoniem typhotuberculose. Na *Reiche's* geval komen er successievelijk meer publicaties, vooral in Duitschland. (*Scholz, Rennén, etc.*) In Zuid-Amerika is er nog een geval van *Risquez* in 1911 en in Polen een geval van *Cieszynski*. Na deze eerste mededeelingen vinden we de typhobacillose regelmatig overal in de literatuur vermeld. Sindsdien is gebleken, dat er vermoedelijk groote verschillen bestaan tusschen de maligne en de benigne vormen van typhobacillose en dat men zeker niet gerechtigd is deze twee aandoeningen met denzelfden naam aan te duiden. De maligne en de benigne vorm zullen we afzonderlijk bespreken.

Verband tusschen malignen vorm van typhobacillose en sepsis tuberculosa acutissima.

De doodelijke gevallen van typhobacillose, die door *Landouzy* beschreven werden, zijn alle gekarakteriseerd door een acuut verloopend ziektebeeld met uiterst geringe anatomische afwijkingen. *Landouzy's* beschrijvingen waren aanleiding voor *Reiche* (1914) en *Scholz* (1918) om de door hen waargenomen ziektegevallen met den malignen vorm van typhobacillose te identificeeren. Het betrof patiënten, die leden aan een acute ziekte, welke in enkele weken doodelijk verliep, terwijl het beeld volkomen op typhus geleek. Ook de leucopenie ontbrak niet. De ondertusschen ontdekte serologische reacties op typhus waren negatief. Bij de obductie werden in verschillende organen grijsgele haardjes gevonden, welke bij microscopisch onderzoek necrotisch en stampvol met tuberkelbacillen bleken te zijn, terwijl in de omgeving geen tuberculeus granulatieweefsel werd waargenomen. *Scholz* verschilt in zooverre van meening met *Landouzy*, dat hij deze letaal verloopende typhobacillose niet als een bijzonderen vorm van tuberculose wil erkennen. Het is volgens hem namelijk de meest foudroyante, acuutste vorm van miliaire tuberculose, veroorzaakt door bijzonder virulente tuberkelbacillen. Daar de miliaire tuberculose volgens de definitie van *Schottmüller* het treffendste voorbeeld van sepsis is, wil *Scholz* dezen peracuten vorm hiervan dan ook voortaan noemen: sepsis tuberculosa acutissima. Sinds *Scholz'*

mededeeling is men in de literatuur gewoon om te spreken van typhobacillöse of sepsis tuberculosa acutissima. Dit is, zooals wij aanstonds zullen uiteenzetten, vermoedelijk onjuist. Het is namelijk zeer de vraag, of deze sepsis tuberculosa acutissima wel hetzelfde ziektebeeld voorstelt als de door L a n d o u z y beschreven doodelijke vorm van typhobacillöse. Wat het klinische beeld betreft zijn er zeker overeenkomsten. In beide gevallen staat het zware algemeene ziektegevoel met hooge koorts en het ontbreken van locale ziekteverschijnselen op den voorgrond, een toestand, welke tevens kenmerkend is voor typhus. De inmiddels uitgevonden serologische reacties, een hulpmiddel hetwelk L a n d o u z y nog niet ten dienste stond, waren negatief. Over de veranderingen van het bloedbeeld lezen we uiteraard bij L a n d o u z y nog niets. Uit de gevallen van R e i c h e en S c h o l z blijkt echter, dat zelfs de leucopenie, zooals we die bij typhus kennen, niet ontbreekt. Toch zijn er ook andere afwijkingen aan het bloedbeeld, die bij typhus niet voorkomen, zooals sterke anaemie in het geval van R e i c h e en zeer sterke linksverschuiving van het witte bloedbeeld. Er waren zelfs myelocyten in het periphere bloed, terwijl bij de obductie myeloblastisch beenmerg werd gevonden. De schrijver durft daarom niet te beslissen of er hier een myeloide reactie bij een septischen ziekte-toestand, of een aleukaemische acute myelose in het spel is. In een volgend hoofdstuk zal ik nader op de literatuur van dit ziektebeeld ingaan, waarbij zal blijken, dat zeer vele van deze gevallen klinisch met sterke veranderingen in het bloedbeeld gepaard gaan, zoodat de clinicus meestal de diagnose stelt van een bloedziekte met terminale septische complicatie.

Als we echter de pathologisch-anatomische verschijnselen, die L a n d o u z y vond, vergelijken met die van de gevallen van R e i c h e en S c h o l z, dan zien we zeer groote verschillen. De moeilijkheid hierbij is, dat bij L a n d o u z y de pathologisch-anatomische beschrijvingen vrij onvolledig en ook eenigszins vaag zijn. In S c h o l z' geval werd pas bij microscopisch onderzoek de ware aard van het ziekteproces ontdekt. De haarden herinnerden den onderzoekenden patholoog-anatoom (F r ä n k e l) aan de bij apen na experimenteele infectie met tuberkelbacillen in lever en milt voorkomende necrotische haarden, waarbij eveneens echte tuberkelvorming ontbreekt, terwijl in de haarden veel tuberkelbacillen zijn aan te toonen. Voorts merkte hij bij microscopisch onderzoek overeenkomsten met bepaalde paratyphouse aandoeningen bij den mensch op. Hoewel er bij de dierexperimenten van G o u g e r o t en Y e r s i n soms wel gesproken wordt over necrose, wordt hierover bij de obductieverslagen van L a n d o u z y's gevallen eigenlijk nergens gerept.

In 1908 schrijft L a n d o u z y : „ainsi s'établit une démarcation lésionnelle et fonctionnelle des plus tranchées entre ce type et la granulie d'E m p i s." G o u g e r o t motiveert deze scherpe onderscheiding op de volgende wijze. Clinisch verloopt de miliaire tuberculose veelvormig, soms typhusachtig, vaker

echter wordt het ziektebeeld beheerscht door de symptomen van de belangrijkste localisatie van het proces, bij voorbeeld in hersenen of longen. Deze ziekte eindigt altijd doodelijk. De typhobacillose daarentegen wordt gekenmerkt door een min of meer typhoiden ziekte-toestand zonder localisatorische verschijnselen en kan in de acute phase genezen. Bij miliaire tuberculose vindt men anatomisch talrijke, vaak conflueerende tuberkels, waarvan Landoz y zegt, dat zij zijn: „*éclatants aux yeux.*” Bij de typhobacillose vindt men autopsisch slechts congestieve en degeneratieve veranderingen, zooals bij elke zware septicaemie. Tuberkels zijn uitzondering en als zij er zijn treft men deze slechts in geringen getale aan. Histologisch zijn er bij de miliaire tuberculose steeds typische tuberkels, bij de typhobacillose zijn er echter „atypische” veranderingen. De typhobacillose is „une forme spéciale de granulie tuberculeuse aigue prégranulique, non confluyente, curable” of „une tuberculose, qui ne poussa pas jusqu’au granulome tuberculeux.”

Aangaande de histologie geven de Fransche onderzoekers slechts enkele opmerkingen. Landoz y zegt: „Les lésions sont atypiques non folliculaires”, Gougérot: „les follicules ne sont qu’ébauchés” en Jousset: „L’examen histologique révélera, surtout dans la région corticale et la labyrinthique, des foyers leucocytaires, des nodules infectieux erratiques et dissiminés un peu partout.”

Verband tusschen benignen vorm van typhobacillose en sepsis tuberculosa acutissima.

Hieronder worden die vormen van typhobacillose verstaan, die of volledig genezen, of na een periode van verbetering in orgaan-tuberculose overgaan. Hoewel deze ziekte-toestanden eigenlijk buiten het bestek van deze besprekingen vallen, is het voor de volledigheid wel noodzakelijk, dat er een kort overzicht van gegeven wordt.

Deze benigne vorm van typhobacillose, die dus kan overgaan in een orgaan-tuberculose, komt volgens Landoz y het veelvuldigst voor. Reeds tijdens het verdwijnen van de acute, typhouse ziekteverschijnselen, zijn er meestal al afwijkingen aan de longen te vinden, bij voorbeeld verschillend ademgeruisch boven de longtoppen, of blazige rhonchi. In het beloop van maanden ontwikkelt zich dan een chronische longtuberculose, welke langzaam maar zeker tot den exitus voert.

Kenmerkend is het stadium van de reconvalescentie. Terwijl de patiënten zich na typhus meestal bijzonder behagelijk gevoelen, hetgeen zich objectief uit in den bekenden wolfshonger en in de gewichtstoename, is de eetlust bij dezen vorm van typhobacillose niet toegenomen en blijven de patiënten vermoeid en terneergeslagen, terwijl het gewicht niet gaat stijgen (Holzer). Soms ontstaan er tijdens de reconvalescentie ook buiten de longen tubercu-

leuse processen, bij voorbeeld in den vorm van meningitis, peritonitis of pleuritis. Meningitis komt op zijn laatst voor 1 tot 2 maanden na de genezing van de typhobacillose en treft volgens Weil-Mouriquaud vooral kinderen in de eerste levensjaren. Pleuritis zou vooral in de puberteit voorkomen. De gewrichten worden zelden aangetast. Cieszynski (1920) vermeldt twee gevallen van kinderen, die in het ziekenhuis opgenomen werden met de diagnose typhus, maar waarbij de serologische reacties op typhus negatief waren. Na een verbetering, die enkele weken aanhield, openbaarden zich verschijnselen van longtuberculose. Cieszynski spreekt van „typheuse tuberculose.” Een groot aantal van dergelijke gevallen bij kinderen is verzameld door Weil en Mouriquaud (1909). Nägeli beschrijft 5 gevallen van typhobacillose, waarbij na het verdwijnen van de acute ziekteverschijnselen zich een nieuwe aandoening ontwikkelde. Bij 2 ontstond er pleuritis, bij één longtuberculose, bij één meningitis en bij één een algemeene tuberculeuse uitzaaiing. Het tijdsverloop tusschen de beide aandoeningen wisselde. Hij wil dergelijke toestanden omschrijven als „tuberculöses Fieber, lokalen Symptomen vorangehend.” Ook volledige genezing wordt soms waargenomen; zoo beschrijft Accorimboni vijf gevallen van patiënten met een typheus ziektebeeld, waarbij hiluskliertuberculose werd gevonden. Gegevens over het aantoonen van bacillen in het bloed ontbreken echter. Alle vijf patiënten overwinnen de acute ziekte. Het ziektebeeld zou volgens dezen onderzoeker verwekt worden door een uitzaaiing van tuberkelbacillen via den ductus thoracicus in de bloedbaan bij versche primaire tuberculose of bij reactivering van hiluskliertuberculose.

Aanvankelijk hebben vele onderzoekers de opvatting van Landouzy bestreden. Zij stelden zich voor, dat de continue koorts in het eerste stadium het gevolg was van een echte typheuse aandoening, en dat hierdoor de weerstand van het individu achteruitging, waardoor de bodem werd voorbereid voor de ontwikkeling van tuberculose. Het onjuiste van deze opvatting kwam aan het licht, toen het laboratoriumonderzoek door de serologische reacties met zekerheid de diagnose typhus kon stellen of uitsluiten. Hoewel het zoo-doende zonder twijfel is komen vast te staan, dat er bij tuberculose op typhus gelijkende ziektebeelden kunnen voorkomen, aarzelde men toch om deze naar analogie van Landouzy als bacillaemieën te duiden. Het bleek namelijk, dat bacillaemie bij tuberculose veel vaker voorkomt dan men aanvankelijk veronderstelde en dat dit lang niet altijd gepaard gaat met ziekteverschijnselen in den zin van typhobacillose.

Zoo kon men bij voorbeeld bij patiënten lijdende aan typhobacillose vaak een gelocaliseerden tuberculeusen haard aantoonen, die dan aansprakelijk gesteld kan worden voor de typheuse ziekteverschijnselen. Poix, Azoulay en Brandy toonden aan, dat bepaalde, vooral licht verloopende, in genezing overgaande, gevallen van miliaire tuberculose een op typhus gelijkend ziekte-

beeld kunnen veroorzaken. Hetzelfde zagen zij bij gevallen van pleuritis, waarbij de vorming van het exsudaat betrekkelijk lang op zich liet wachten. Maar bovenal maakten deze auteurs duidelijk, dat de typhobacillose zeer vaak voorkomt bij kinderen, die voor 't eerst met tuberkelbacillen besmet worden. Dit alles heeft aan de waarde van het begrip typhobacillose wel eenigszins afbreuk gedaan, omdat immers gebleken is, dat zich bij verschillende tuberculeuse processen typhouse ziektebeelden kunnen voordoen. De groote frequentie van de typhobacillose bij kinderen, die lijden aan primaire tuberculose of bronchiaalkliertuberculose, stempelt het ziektebeeld echter toch wel tot iets bijzonders. Het is hier dan ook de plaats om het als een verdienste van L a n d o u z y te waardeeren, dat hij zuiver en alleen op clinische gronden en zonder bacteriologische of serologische hulpmiddelen, een ziektebeeld uit de vergaarbak van de toenmaals nog niet gerangschikte ileotypeuse aandoeningen heeft afgezonderd, waarvan het bestaansrecht later door velen is bewezen. J a c o b o w i c z gaat nog verder en zegt: „Das Krankheitsbild der Typhobacillose, wie es von L a n d o u z y aufgestellt wurde, müssen wir als eine meisterhafte Beschreibung des haematogenen tuberkulösen Streuschubes mit seinen verschiedenen Ausgangsmöglichkeiten ansprechen.“

Het clinische syndroom van de typhobacillose is dus een algemeen erkend ziektebeeld geworden. Daarentegen is de pathologische anatomie en vooral de pathogenese dezer aandoening nog een zeer sterk omstreden gebied gebleven. Men vindt twee verschillende meeningen tegenover elkaar. Volgens de ééne is de typhobacillose een septichaemische tuberculose. Volgens de andere is de afwezigheid van een localisatie van het proces slechts schijnbaar en ontstaan de ziekteverschijnselen door een niet ontdekt lokalen tuberculeusen haard. Door de nieuwere methoden van onderzoek, vooral door de bacteriologische en roentgenologische gegevens, is er veel aan den dag gekomen, dat voor deze laatste opvatting pleit. Neemt men aan, dat de typhobacillose een septichaemie is, dan moet men bij voortduring tuberkelbacillen uit het bloed kunnen kweken. Aan verschillende onderzoekers nu is het gelukt om bij deze ziekte tuberkelbacillen in het bloed aan te toonen, bij voorbeeld aan G o u g e r o t, D e b r é en B o n n e t. Maar aan den anderen kant zijn er ook vele negatieve uitkomsten bekend gemaakt en bovendien vinden we dikwijls tuberkelbacillen in het bloed van tuberculosepatiënten, zonder dat er sprake is van typhobacillose.

Alhoewel men dus bacillaemie bij typhobacillose kan vinden en alhoewel de intraveneuse injectie van tuberkelbacillen experimenteel een typhobacillose-achtig ziektebeeld kan verwekken, mag men hier toch volgens P o i x en T h o y e r nog niet de conclusie uit trekken, dat de typhobacillose altijd van septische origine is. De roentgenphoto toont in de acute phase van de typhobacillose nooit uitzaaiingen aan in den vorm van miliaire tuberkels. Daaren-

tegen kent men wel haematogene uitzaaiingen in de longen, zonder dat er ernstige acute verschijnselen van typhobacillose zijn. Vooral door het roentgen-onderzoek is men veel verder gekomen. Vele onderzoekers hebben gevallen van typhobacillose gepubliceerd, welke verklaard konden worden door long-processen in ontwikkeling. Hutinel heeft al sinds lang op de frequentie van een aandoening van de tracheobronchiale klieren hierbij gewezen. De haarden, die in het eerste stadium van de typhobacillose voorkomen, kunnen meestal alleen aan het licht gebracht worden door het roentgenonderzoek. Nu wordt ook duidelijk, waarom Landouzy, aan wien een dergelijk hulpmiddel niet ten dienste stond, deze haarden niet kon herkennen en wel tot een septische origine van de typhobacillose moest besluiten. Trouwens, ook de roentgenologische teekenen schijnen zeer gemakkelijk miskend te kunnen worden. Courcoux en Alibert hebben de vluchtigheid van deze haarden aangetoond en tevens hun geringe dichtheid. Het type van de haarden kan zelfs tijdens de koortsperiode variëren. Courcoux en Alibert vonden in 15 gevallen haarden in de longen, andere auteurs wijzen op de combinatie van long- en klierhaarden. In de radiologische atlas van Sergent, Bordet en Durand vinden we een photo van een haard in de long en bijbehorende klieren, die bezig is te genezen, bij een 15-jarigen adolescent, die klinisch het beeld van een typhobacillose getoond had. Ook Poix en Thoyer demonstreerden enkele gevallen van typhobacillose, waarbij op de roentgenphoto een primaire tuberculeuse haard zichtbaar was. Daar er hierbij vaak een sterk positieve reactie van Pirquet wordt gevonden, nemen deze auteurs aan, dat er hier sprake is van een hyperergische reactie op een locale tuberculose, en wel een primaire tuberculose of een bronchiaalkliertuberculose op den kinderleeftijd. In dit verband zijn de waarnemingen belangrijk van Troissier, Boquien en de Sancti-Monaldi, Hutinel en Lantuéjoul die een geprolongeerde koorts, analoog aan typhobacillose, zagen ontstaan, enkele weken na de vaccinatie met B.C.G.

Over het geheel kan dus gezegd worden, dat typhobacillose kan voorkomen op den kinderleeftijd en dat daarbij dan meestal de teekenen van een primaire infectie of van bronchiaalkliertuberculose worden waargenomen. Of deze typheuse ziekteverschijnselen een gevolg zijn van tuberkelbacillaemie of alleen als een algemeene reactie op de locale tuberculose moeten worden opgevat, is nog niet met zekerheid uitgemaakt.

Stachelin neemt, wat de typhobacillose betreft, het volgende standpunt in: „Jeder erfahrene Kliniker kennt solche Fälle, scheut sich aber, sie als Tuberkelbacillen-Sepsis zu deuten, weil, abgesehen von nicht tuberkulösen Krankheiten, immer eine versteckte Lokaltuberculose das Fieber verursacht haben könnte.“ „Wenn wir in solchen Fällen sehen, dass Tuberkelbazillen im strömenden Blut in groszer Zahl zugrundgehen, so liegt kein Grund vor, die Typhobazillose Landouzy's nicht anzuerkennen. Erkrankungen mit

typhusähnlichem oft auch kürzerem und leichterem Verlauf, bei denen Verdacht auf Bronchialdrüsentuberkulose besteht, oder später eine sichere Tuberkulose ausbricht, sieht man nicht selten, und wenn man auch nie sicher ist, ob es sich hier nur um die Tuberkulose eines versteckten Organes, besonders der intrathorakalischen Lymphdrüsen, handelt, und das Fieber nur durch Resorption pyrogener Substanzen zu erklären ist, so wird man doch die Entstehung solcher Krankheitsbilder durch Bakterienausschwemmung ins Blut nicht bestreiten können."

Samenvatting.

Overzien we de hierboven vermelde gegevens, dan blijkt, dat het begrip typhobacillose verwarrend gewerkt heeft. Sommige vereenzelvigen het begrip typhobacillose met sepsis tuberculosa acutissima. Anderen geven dezen naam aan die vormen van miliaire tuberculose, welke klinisch onder het beeld van typhus verlopen. Weer anderen duiden de ziektebeelden met den naam typhobacillose aan, waarbij hooge, continue, op typhus gelijkende koortstoestanden voorkomen, vooral bij kinderen, terwijl roentgenologisch vaak een primair affect of bronchiaalkliertuberculose kan worden aangetoond.

Om verwarring te voorkomen, doet men dan ook beter om den naam typhobacillose tot deze laatste groep van gevallen te beperken.

Deze lange inleiding was noodzakelijk om duidelijk te maken, dat het onjuist is om voor sepsis tuberculosa acutissima als synoniem typhobacillose te gebruiken. In de hier volgende bladzijden zal dus het woord typhobacillose niet meer worden gebezigd.

HOOFDSTUK II

Sepsis tuberculosa acutissima

Sedert de eerste publicaties van Reiche (1914) en Scholz (1918) is men gewoon onder sepsis tuberculosa acutissima een vorm van tuberculose te verstaan, die vooral wat zijn pathologisch-anatomisch beeld betreft, zulke treffende kenmerken toont, dat het gewettigd is om dit ziektebeeld als een bijzonderen vorm van tuberculose te beschouwen. Men vindt namelijk in verschillende organen necrotische haarden, welke meestal zeer veel tuberkelbacillen bevatten, terwijl tuberculeus granulatieweefsel om deze haarden nagenoeg geheel ontbreekt. Het klinische beeld is minder karakteristiek en herinnert door de ernstige algemeene ziekteverschijnselen aan typhus en vaker nog aan sepsis, terwijl vooral den laatsten tijd gewezen is op de sterke bloedafwijkingen die er dikwijls bij voorkomen.

In den naam sepsis tuberculosa acutissima, door Scholz in 1918 aan dit ziektebeeld gegeven, ligt een veronderstelling opgesloten, die nog geenszins bewezen is, namelijk dat er een door tuberkelbacillen veroorzaakte sepsis in het spel zou zijn. Het kenmerkende van dit tuberculeuse proces, met de sterk necrotische haarden zonder tuberculeus granulatieweefsel in verschillende organen, deed Scholz veronderstellen dat er sprake is van de meest acute vorm van miliaire tuberculose en aangezien Scholz de miliaire tuberculose als het fraaiste voorbeeld van sepsis, volgens de definitie van Schottmüller, beschouwde, wilde hij voor dezen peracuten vorm van miliaire tuberculose den naam sepsis tuberculosa acutissima invoeren. Later zijn door verschillende onderzoekers bezwaren tegen deze opvatting naar voren gebracht. Het bleek namelijk, dat sepsis tuberculosa acutissima, wat den duur van het ziekteproces betreft, lang niet altijd acuter verloopt dan de miliaire tuberculose en dat er ook in andere opzichten belangrijke verschillen bestaan. Hierop zal later nog nader worden ingegaan. Juist met het oog op den soms langen duur van het ziekteproces vindt Renen (1922) den naam sepsis tuberculosa gravissima treffender, waarin dus evenwel het begrip sepsis blijft gehandhaafd. Vooral degenen, die voor de diagnose sepsis eischen, dat de bacillen zich in het bloed moeten vermenigvuldigen, dat er dus bij voortduring bacillen uit het bloed moeten kunnen worden gekweekt, hebben het recht om aan de juistheid van den naam tuberculeuse sepsis te twijfelen, aangezien dat, zooals blijken zal, voor sepsis tuberculosa acutissima nog nimmer bewezen is.

In 1939 voert Siegmund een nieuwen naam in, die van een

geheel ander inzicht getuigt. Hij spreekt van „gegeneraliseerde a-reactieve tuberculose" en doet hier dus op het feit, dat men necrotische tuberculeuse haarden vindt zonder tuberculeus granulatieweefsel.

Hoewel er tegen den naam sepsis tuberculosa acutissima vele bezwaren zijn aan te voeren, is deze toch algemeen in de literatuur ingeburgerd.

a. Veelvuldigheid van sepsis tuberculosa acutissima.

Er zijn in de literatuur sinds de eerste mededeelingen circa 45 gevallen bekend geworden. Samenvattende literatuuroverzichten kan men vinden bij Dugge (1929), bij Siegmund (1939) en tenslotte bij von Wysz (1940). Siegmund zelf vermeldt 9 nieuwe gevallen. De meest recente, zeer belangrijke mededeeling is afkomstig van Matisseck (1942), die 3 eigen gevallen beschrijft en tot een nieuwe opvatting omtrent de pathogenese van dit ziektebeeld komt.

Daar we met het oog op de merkwaardige klinische en pathologisch-anatomische afwijkingen en op de nog steeds duistere pathogenese van dit ziektebeeld wel mogen aannemen, dat de meeste gevallen als casuïstische mededeelingen gepubliceerd zullen worden, kan men wel aannemen dat de sepsis tuberculosa acutissima als zeldzame vorm van tuberculose beschouwd moet worden.

Om een indruk over de veelvuldigheid van sepsis tuberculosa acutissima te krijgen zijn door enkele onderzoekers vergelijkingen gemaakt met het voorkomen van andere vormen van tuberculose, vooral met miliaire tuberculose. Volgens Jacobowicz (1934) is het ziektebeeld uiterst zeldzaam: in Zürich werden tusschen 1923 en 1933 642 gevallen van haematogene vorm van tuberculose geobserveerd, waaronder $232 = 36.13\%$ miliaire tuberculose en slechts één geval van sepsis tuberculosa acutissima.

Volgens Hegler (1939) werden er in het St. Georg Ziekenhuis te Hamburg in de laatste 10 jaren 17923 obductie's verricht, waaronder 1313 gevallen van tuberculose. Hieronder waren 320 gevallen van longtuberculose, 101 gevallen van acute en 27 gevallen van chronische miliaire tuberculose en slechts 2 gevallen van sepsis tuberculosa acutissima, waarvan één nog twijfelachtig. Deze zeldzaamheid wijst er dus wel op, dat er bij sepsis tuberculosa acutissima bijzondere verhoudingen in het spel moeten zijn.

Toch zijn statistieken, als hier boven vermeld, waarschijnlijk niet geheel en al een betrouwbare maatstaf. Het lijkt mij, dat in de toekomst zal blijken, dat er meer gevallen voorkomen, dan men tot dusver veronderstelde. Vooral in den laatsten tijd, nu dit ziektebeeld algemeener bekendheid heeft gekregen en men zich meer en meer voor de pathogenese er van is gaan interesseeren, is de casuïstiek belangrijk toegenomen. Daarbij komt dan nog, zooals in de hieronder volgende bladzijden zal blijken, dat klinisch de diagnose moeilijk

of eigenlijk in het geheel niet is te stellen, zoodat vele niet geobduceerde gevallen niet herkend zullen worden. De meeste gevallen zijn dan ook gepubliceerd door patholoog-anatomen. Maar zelfs de patholoog-anatoom kan zonder microscopisch onderzoek deze ziekte over het hoofd zien. Alvorens een nadere beschrijving te geven van het pathologisch-anatomische en klinische beeld wil ik eerst kort de belangrijkste gevallen uit de literatuur vermelden.

b. Bespreking van de literatuur over sepsis tuberculosa acutissima.

De in de literatuur beschreven gevallen heb ik zooveel mogelijk ingedeeld naar de afwijkingen, die het bloedbeeld toonde. Deze indeeling is min of meer willekeurig, vooral bij voorbeeld bij het onderscheid tusschen gevallen met matige en met ernstige leucopenie, maar biedt evenwel voor het verkrijgen van een goed overzicht voordeelen. Een geval van lymphogranuloma, met sepsis tuberculosa acutissima te zamen voorkomend, valt hier eenigszins buiten en zal afzonderlijk behandeld worden. Achtereenvolgens zullen hier de ziekte-geschiedenissen volgen van :

1. Gevallen waarbij gegevens over het bloedbeeld ontbreken.
2. Gevallen met matige leucopenie.
3. Gevallen met ernstige leucopenie, agranulocytose of panmyelophthise.
4. Gevallen met normaal aantal leucocyten, of met geringe leucocytose en linksverschuiving van het witte bloedbeeld.
5. Gevallen met myeloïde reactie of acute leucaemie.
6. Gevallen gecombineerd met chronische myeloïde leucaemie.
7. Gevallen gecombineerd met pernicieuse anaemie.
8. Gevallen gecombineerd met polycythaemie.
9. Een geval gecombineerd met lymphogranuloom.

1. Gevallen, waarbij gegevens over het bloedbeeld ontbreken.

Esser (1926). Het betreft een 49-jarige vrouw, die aan een 17-dagen durende, hoog koortsende, septische aandoening te gronde gaat. Een soufflé boven de mitralis doet de diagnose septische endocarditis stellen. Bij de *obductie* vindt men, behalve een door schimmels veroorzaakte aandoening van de linker long een exsudatieve pleuritis rechts, in longen, milt, lever en lymphklieren necrotische haardjes met zeer veel tuberkelbacillen. De omgeving van deze haardjes toont geen reactie. De lymphklieren toonen een zeer sterke sinuscatarrh. Geen oude tuberculeuse processen, geen uitgangspunt voor tuberculeuse infectie.

Bijzonderheden: De gevonden tuberkelbacil is pathogeen voor cavia en konijn, niet pathogeen voor duiven. Op grond hiervan neemt Esser een type tuberkelbacil aan, staande tusschen humane en bovine type.

Jakobowicz (1934). Een 54-jarige, aan dementia praecox lijdende vrouw wordt ziek met remitterende koorts (37—39,6° C.). Aan de organen worden geen afwijkingen

gevonden. Serologische reacties op typhus negatief. In de vierde ziekte-week ontstaat er icterus. In de vijfde week succombeert de patiënte onder het beeld van insufficiëntie van de circulatie.

Clinische diagnose: miliaire tuberculose (†)

Obductie: Pharyngitis. In de longen vele hoekige, geel gekleurde knobbeltjes. Hilusklieren gezwollen, aan de randen verkaasd. Milt sterk vergroot (410 gram), doorzaaid met vele, 2 mm groote, gele haardjes, dikwijls met een rooden hof. Ook in de vergrootte lever (3130 gram) dezelfde gele haardjes, maar bovendien vele tot 5 mm groote geelbruine vlekken, soms sterk doorbloed. In de nieren miliaire gele knobbeltjes in het merg. Vanaf het coecum tot aan de wortel van het mesenterium een keten van ten deele verkaasde ten deele verweekte klieren. Geen ulcera in maag en darmen. In het beenmerg van het femur grauwoorde verkleuringen en tot 5 mm groote, geelwitte haardjes.

Histologie: In de longen necrotiserende pneumoniën met veel fibrinevezels en kernkruimels; in de omgeving enkele lymphocyten. In de andere organen komen de macroscopische haarden overeen met necrosehaardjes, waarin veel tuberkelbacillen zijn aan te toonen, terwijl tuberculeus granulatiweefsel ontbreekt. Hoogstens hier en daar aan de randen eenige plasmacellulaire of lymphocyttaire infiltraatjes.

Bijzonderheden: Vanwege de keten van tuberculeuse klieren in het mesenterium werd de darm als porte d'entrée opgevat. Bacteriologisch werden tuberkelbacillen gekweekt, typus humanus, met hooge virulentie.

Von Wysz (1941). Eerste geval, 63-jarige vrouw. In den zomer van 1936 klierzwellung onder den kaakhoek. Proefexcisie hieruit toont gedeeltelijk verkaasde lymphomen. Roentgen-photo: oude hilusveranderingen. Intensieve bestraling van de lymphomen. Enkele maanden later ziek, met hooge koorts en spoedige exitus.

Clinische diagnose: miliaire tuberculose of sepsis.

Obductie: Alleen de histologische gegevens zijn bewaard gebleven. Necrotische haarden in de longen, milt, lever en nieren. In de longen en in de milt zijn de haarden door tuberculeus granulatiweefsel omgeven. In de lever ontbreekt tuberculeus granulatiweefsel, hier zijn de haarden begrensd door een zoom van polynucleairen en kernkruimels. In alle necrotische gedeelten zijn vele tuberkelbacillen aantoonbaar.

2. Gevallen met matige leucopenie.

Balint (1925). Van dit geval ontbreken de histologische gegevens, vandaar, dat het slechts kort vermeld zal worden. Het betreft een 45-jarige vrouw, die aan een 14 weken durende, op typhus gelijkende ziekte overlijdt. Onderzoek op typhus negatief. Leucocyten 5600. Bij de obductie vindt men in den linker longtop enkele oude littekens, en in milt en lever enkele grauwbleeke tuberkels. In het rectum zijn tuberculeuse zweren. De gezwollen, veretterde hilusklieren bevatten vele tuberkelbacillen.

Holzer-Friedemann (1927). 32-jarige man. Vroeger malaria. Zeer plotseling ziek met koude rilling, hooge koorts, hoofdpijn. Temperatuur onregelmatig, remitterend, tot over 39°. Miltingrooiting en leucopenie. De laatste tien dagen icterus. Lever nu ook palpabel. Na een totale ziekte-duur van 25 dagen treedt de dood in tengevolge van een darmbloeding. Diazoreactie: twijfelachtig.

Bloedbeeld:

leucocyten 3700—5800	jeugdvormen	—	4
	staafkernigen	35	30
	segmentkernigen	38	34
	lymphocyten	22	30
	monocyten	5	2

Clinische diagnose: eerst werd gedacht aan typhus, later aan miliaire tuberculose. De leverzwellung en de icterus deed tenslotte de diagnose infectieuze cholangitis stellen.

Obductie: Chronische cholecystitis. Interstitieele hepatitis, Geringe ascitis. In de longen vele grauwwgele, vaste, speldeknoopgrootte haardjes. In de vergrootte milt zelfde haardjes, benevens gele, vaste, necrotische haarden. In de nieren grauwwgele tuberkels. De lever is doorzaaid met vele tot kersgrootte necrotische haarden, soms door een roode zone omgeven. Aan den pancreaskop twee vergrootte gedeeltelijk verkaasde en verweekte klieren. Darmen normaal. Gedacht werd aan parenchymateuse darmbloeding door den icterus. De icterus werd verklaard door druk van de klieren op den ductus choledochus.

Histologie: In lever en milt necrotische haarden met vele kernkrumels. Aan de peripherie soms een smalle zoom van lymphocyten en epitheloide cellen. Om enkele van deze necrotische partijen is in de omgeving eenige bindweefselvermeerdering te zien. In de haarden worden tuberkelbacillen aangetoond.

Bijzonderheden: Een uitgangspunt van de tuberculeuse infectie werd niet gevonden. **Friedemann** spreekt van primaire tuberculose van de reticulo-endotheliale organen, met secundaire tuberculeuse uitzaaiing.

Roth (1929). Bij een sedert jaren aan tuberculose lijdenden, 23-jarigen man ontwikkelt zich een hoog koortsende, op typhus gelijkende ziekte. Pols 90—100, temperatuur 39—40°, diazoreactie positief, serologische reactie op typhus negatief, leucocyten 3100, bloedcultuur op tuberculose positief. Na een ziekte duur van twee maanden volgt exitus.

Bij de *obductie* vond men een vergrootte milt en lever en verder verkalkte haarden in de bovenkwabben van de longen. Aan den rechter longhilus lag een circa kindervuist groot klierpakket, gedeeltelijk verweekt. Geen histologische gegevens.

Hegler (1938). Tweede geval. Bij een 6½-jarigen jongen ontwikkelt zich plotseling een hoog koortsend typhus ziektebeeld. Een drie dagen tevoren genomen roentgenphoto van de thorax was normaal. Vóór het uitbreken van de koorts bestond er sedert enkele dagen lichte diarree en zoo nu en dan neusbloedingen. Hooge temperatuur van remitterend karakter, pols 126, reactie van Pirquet negatief, bloedcultuur en reactie van **Widal** negatief; diazoreactie zwak positief.

Bloedbeeld:

Leucocyten 4600 ; staafkernigen 3 ; segmentkernigen 75 ; eosinofielen 3 ; basofielen 1 ; lymphocyten 17 ; monoccyten 1.

Toenemende ascites en icterus; exitus op den 26sten ziekte dag.

Clinische diagnose: eerst dacht men aan typhus, daarna aan lymphogranuloom en tenslotte gingen de gedachten meer in de richting van miliaire tuberculose.

Obductie: Sterke verkazing van de buikklieren en paraaortale klieren. Verkazende conglomerat tuberkels in de milt. Vele versche en oudere, grootendeels verkaasde miliaire tuberkels in de lever. Haematogene ontstane, oudere, verkaasde conglomerat tuberkels in de longen. Geringe peritonitis tuberculosa. Zeer sterke ascitis. Miltzwelling. Icterus. Verkazing van het lymphatische weefsel in het onderende van het ileum. Oude pleuravergroeiingen.

Histologie: In longen, milt en lever vele necrotische haardjes. Geen epitheloidecellen-tuberkels. Geen reuscellen. Veel tuberkelbacillen. Lymphklieren volkomen verkaasd. Bevatten eveneens veel tuberkelbacillen.

Bijzonderheden: Bacteriologisch werd het bovine type van tuberkelbacillen vastgesteld.

Siegmund (1939). Zevende geval. Een 20-jarige monteur was in het geheel ongeveer drie maanden ziek. Het klinische beeld deed denken aan sepsis of typhus. In het verdere verloop traden long- en buikverschijnselen op, die de diagnose meer in de richting van tuberculose deden gaan. **Bloedbeeld:** Matige vermindering der leucocyten (tot 3600).

Bij de *obductie* vond men een versch. voortschrijdend tuberculeus primair complex in den linker bovenkwab met kazige pneumonie en reactielooze verkazing van de longlymphbanen en van de sterk vergrootte klieren aan hilus en bifurcatie. In milt, lever en longen haardvormige groote necrotische plekken. Versche tuberculeuse pericarditis en peritonitis, overwegend verkazend, maar met hier en daar toch eenige histiocyttaire reactie in de omgeving. Oude tuberculeuse veranderingen waren er niet.

Bijzonderheden: Cultureel werd als verwekker van het ziekteproces het humane type van de tuberkelbacil vastgesteld.

3. Gevallen met ernstige leucopenie, agranulocytose of panmyelophthise.

Scholz (1918). 65-jarige vrouwelijke patiënt. Sedert 14 dagen moeheid en koorts. Verdacht op typhus.

Status praesens: Zwaar zieke patiënte. Temperatuur 39—40°, polsfrequentie 90. Bleek huid. Boven de linker long enkele piepende rhonchi. Lichte icterus. Milt duidelijk palpabel, lever niet. Geen roseolen. Diazoëctie + +. Bloedcultuur negatief. Reacties op typhus negatief.

Toenemende icterus. Exitus na een totalen ziekte duur van drie weken.

Bloedbeeld:

Hb 76 %	staafkernigen	3,5
erythrocyten 4.300.000	segmentkernigen	7,5
leucocyten 1650—1800	lymphocyten	80
	monocyten	3

Clinische diagnose: Miliare tuberculose.

Obductie: Laryngitis subglottica necroticans. Colitis catarrhalis diffusa. Kersgrote, blauwroode tamelijk vaste bronchiaalklieren. Vergroote, weeke milt.

Histologie: In lever en milt talrijke, bij macroscopisch onderzoek niet zichtbare, necrotische haardjes met veel tuberkelbacillen. De overige organen werden niet onderzocht.

Nasse (1931). 53-jarige man. Sedert drie maanden ziektegevoel: hoesten, sterk zweeten en vermagering. Laatste maand voor opname koorts.

Status praesens: Remitterende koorts (38—41°), langzamerhand overgaande in hooge, continue koorts. Clinisch onderzoek levert, behalve een sterke leucopenie weinig afwijkingen op. Onderzoek op typhus negatief; diazoëactie negatief.

Bloedbeeld: haemoglobine 60%; erythrocyten 3.100.000; leucocyten 1777 tot 1333.

Duur van de acute ziekteverschijnselen ongeveer 1½ maand.

Clinische diagnose: tuberculose?

Obductie: Klein vlekig exantheem. In de bovenkwab van de rechter long een oude verkalkte kaashaard. Hazelnootgrote hilusklieren met plaatselijke verkazing. In de longen, lever en milt vele speldeknoop- tot erwtgrote gele haardjes. Enkele dergelijke haardjes ook op de epiglottis, in de darmen en in de nieren.

Histologie: De haardjes bestaan uit enkele lymphocyten en massale hoeveelheden kernkruimels. Daartusschen groote mononucleaire cellen en phagocytose. Aan de peripherie veel leucocyten en lymphocyten, maar nergens tuberculeus granulatiweefsel. Enkele epitheloïde-cellen om de haarden in de lever. In de hilusklieren een ander beeld: hierin hyaline bindweefsel met verkalking en aan de peripherie tuberculeus granulatiweefsel. In alle haarden, behalve in die van de darm, veel tuberkelbacillen, morphologisch typus humanus.

Bijzonderheden: Door het afwijkende histologische karakter van het tuberculeuse proces denkt Nasse, dat, niettegenstaande de tuberkelbaeil morphologisch met het humane type overeenkomt, hier toch aviaire tuberculose in het spel is. De patiënt gebruikte vaak rauwe eieren. Hij neemt twee verschillende infecties aan: een oude tuberculeuse infectie met het humane type (long-hilusklierhaard) en een verse aviaire tuberculeuse infectie.

Harbitz (1931). 29-jarige vrouw uit met tuberculose zwaar belaste familie wordt acuut ziek met hooge koorts, zonder bepaalde verschijnselen. Duur van de ziekte 21 dagen. Koorts tot 41°.

Bloedbeeld: Erythrocyten 3.650.000; Hb 70 (Sahli); leucocyten 2360. Op de roentegenphoto een groote hilusschaduw.

Clinische diagnose: sepsis?

Obductie: Hyperaemie en oedeem van de longen, geen tuberculeuse haarden. Aan den rechter hilus enkele verkalkte klieren. Milt groot en week, met enkele knobbeltjes. Lever grauwegeel, week.

Histologie: In de vergroote lymphklieren necrotische haarden, omgeven door lymphocyten, geen reuscellen. In milt en lever talrijke haardjes met verkaasd necrotisch centrum, zonder reuscellen. In de longen enkele tuberkels. In de nieren niet. Het uitgangspunt van de uitzaaiing ligt vermoedelijk in de hilusklieren.

Hegler (1938). Eerste geval. 48-jarige vrouw, plotseling ziek met diarrhee en braken. Hierna obstipatie. Temperatuur 39—40°. Toenemende verslechtering, sterke hoofdpijn.

Status praesens: Slechte algemeene toestand. Somnolentie, subicterisch. Hooge temperatuur, bradycardie. Geen roseolen. Cor en pulmones geen afwijkingen. Milt niet palpabel. Diazo-reactie+. Bloedcultuur negatief. Serologische reacties op typhus, paratyphus en Bang negatief.

Bloedbeeld: leucocyten 2400, staafkernigen 2, segmentkernigen 24, lymphocyten 74.

Na een voorbijgaande verbetering toenemende somnolentie. Ontwikkeling van bronchopneumoniën. Op den 16den ziektedag nekstijfheid, zoodat even aan meningitis tuberculosa werd gedacht. Geen tuberkels in den fundus zichtbaar. Exitus na een totalen ziekte duur van 17 dagen.

Clinische diagnose: Typhus met meningismus, miliaire tuberculose?

Obductie: Kazige tuberculose van de halsklieren. Puntvormige haardjes in milt en lever, necrose of tuberkels? Bronchopneumoniën, sterke hyperaemie van de milt, troebele zwelling der parenchymateuse organen.

Histologie: In lever, milt en halsklieren vele kleine en grotere knobbelige necrotische haardjes, overwegend zonder reactieve verschijnselen, doch daarnaast ook epitheloïdecellen. Tuberkels. In alle haarden veel tuberkelbacillen. Aan hersenen en meningen, behoudens eenig oedeem, geen veranderingen.

Bijzonderheden: Bij enting stierven twee caviae en één konijn aan progrediente tuberculose, één intraveneus geënte haan en één subcutaan geënte duif bleven gezond, reageerden ook niet op aviaire tuberculine. Conclusie: typhus humanus.

Steinbrinck (1938). 22-jarige man. Vrij plotseling ziek met hooge koorts en zwaktegevoel.

Status praesens: Zwaar zieke patiënt met hooge, vrijwel continue koorts. Eerst bradylater tachycardie. Aan oor en pulmonus geen afwijkingen, ook op de roentgenphoto niet. Milt even palpabel, diazoreactie negatief.

Bloedbeeld: Hb 38 %; leucocyten 1000—1700; tenslotte daling tot 400; 6—8 % granulocyten. Thrombopenie. Bloedings- en stollingstijd normaal; geen haemorrhagische diathese.

Beenmerg: weinig myeloid weefsel, sterke toename van lymphocyten. Deze lymphocyten zijn meerendeels klein, ook zijn er enkele groote, onrijpe lymphocyten en lymphoblasten. Geen vermeerdering van reticulomcellen, veel megakaryocyten.

Therapie: bloedtransfusies, nucleotrat, arseen en tenslotte roentgenbestraling der lange pijpbeenderen.

Verloop: algemeene toestand voortdurend slechter, de leucocyten verminderen tot 400. Er ontwikkelt zich een centrale doofheid. Na een ziekte duur van ongeveer 3 weken overlijdt patiënt.

Clinische diagnose: agranulocytose.

Obductie: diphtherische ontsteking van pharynx en tonsillen. In de longen en op de pleura en het peritoneum speldeknoopgroote witte knobbeltjes. Ook in de milt vele speldeknoopgroote witte haardjes. Enkele dergelijke haardjes onder de leverkapsel en in de schors der nieren. In het onderste einde van den dunnen darm een drietal tuberculeuse ulceraties. De klieren om de trachea, langs de aorta, aan den leverhilus en in het mesenterium zijn vergroot. De mesenteriale klieren zijn kersgroot en bevatten necrotische, ten deele haemorrhagische gele haardjes.

Histologie: In lever, longen en milt miliaire necrose, plaatselijk omgeven door een kleine lymphocytenwal met slechts enkele epitheloïdecellen. Geen kenmerkend tuberculeus granulatie-weefsel. Tuberkelbacillen zijn gemakkelijk aan te toonen.

Bijzonderheden: Als porte d'entrée komt waarschijnlijk de darm in aanmerking.

Siegmund (1939). Eerste geval. 27-jarige vrouw. Acut ziek geworden. Opgenomen met de diagnose agranulocytose. Helaas ontbreken nadere gegevens omtrent het bloedbeeld. Exitus na een ziekte duur van 10 dagen.

Clinische diagnose: agranulocytose.

Obductie: Necrotiserende angina. Zwelling der halsklieren, met ter plaatse een rond slijmvliesdefect in den rechter hoofdbronchus. In de longen kleinvlekkige, eigenaardige droge pneumonische haarden. In de overige organen werden bij de sectie geen afwijkingen gezien.

Pas bij *histologisch onderzoek* vond men in bijna alle organen reactielooze, necrotische partijen met veel tuberkelbacillen. Een oudere, primaire haard werd niet gevonden. Geen bepaling van het type der tuberkelbacillen.

Siegmund (1939). Vierde geval. 35-jarige man. Clinisch het beeld van zware sepsis met eigenaardige erythemateuse veranderingen van de huid, necrotische stomatitis, zware granulocytopenie en pijnloze zwelling van de klieren in den hals en in den nek. Leucocyten 300—213. Duur van het ziekteproces niet vermeld.

Clinische diagnose: sepsis.

Obductie: Versche tuberculeuse ulceratie van de linker tonsil. Necrotische haarden in hals- en nekklieren en in lever, milt, longen en beenmerg.

Bijzonderheden: Typus humanus. De tonsil werd als porte d'entrée van de infectie beschouwd.

Siegmund (1939). Vijfde geval. (Door Conzelmann in een dissertatie bewerkt). Typheus septisch ziektebeeld. Angina. Exantheem.

Bloedbeeld: Erythrocyten 2.500.000; sterke leucopenie; leucocyten 425—160.

Obductie: Uitgebreide necrose in de halsklieren. Necrotische haarden in milt, longen, lever, nieren en beenmerg. Met Ziehl-Neelsen-kleuring veel tuberkelbacillen aantoonbaar.

Bijzonderheden: Cultureel: types humanus. Oude tuberculeuse haarden werden niet gevonden; met het oog op de tuberculeuse klieren aan den kaakhoek en aan den hals werd de primaire infectie gezocht in de neuskeelholte.

Siegmund (1939). Zesde geval. 29-jarige arts, vroeger gezond. Sedert twee maanden zwaktegevoel, gauw vermoeid. Plotseling hooge koorts, onverdraaglijke hoofdpijn.

Status praesens op 27.4.1936: Krachtige bleeke jongeman; aan hart en longen geen afwijkingen. Geen klierzwellingen. Bloedbezinking 58—80. Herhaalde bloedweek negatief. Reacties op typhus eveneens negatief. Thoraxphoto zonder afwijkingen. Acht dagen later iets versterkte teekening links onder. Diazo-reactie negatief.

Beloop: Van 27.4 tot 11.5.1936 remitterende koorts, 38—40½°. Vanaf 12.5 ontwikkelt zich een hooge continue koorts met een toeneming van de polsfrequentie tot 140. Erythemen op romp en armen. Op 23.5.1936 exitus onder toenemende circulatieinsufficiëntie.

<i>Bloedbeeld:</i>	27.4.	5.5.	15.5.	22.5.
Hb	80 %	77 %	66 %	
erythrocyten	3.900.000	3.150.000	2.090.000	2.050.000
K.I.	0.92	1.11	1.01	
leucocyten	3000	1600	600	425
staafkernigen	20	22	41	19
segmentkernigen	37	32	48	72
eosinofielen	1	8	8	enkele myeloblasten
lymphocyten	38	37	7	
monoocyten	3	5	1	

Opvallend is dus de steeds toenemende leucopenie, tenslotte tot de extreem lage waarde van 425. Buitendien is er een sterke linksverschuiving. De granulocyten zijn eerst afgenomen, langzamerhand stijgt het aantal weer en in de plaats hiervan ontwikkelt zich nu een belangrijke lymphopenie. Geen zekere klinische diagnose.

Obductie: Bloederige vlekken aan de strekzijden van de armen en op de borst. Tandvleesch bloederig. In het longweefsel verspreid onregelmatig begrensde, rijstekorrel- tot linzen-groote vlekken, gedeeltelijk gelatineus, gedeeltelijk droog. Hilusklieren vochtig, gezwollen, grijs gevekt. Geen oude tuberculose. Milt vergroot, op het donkerviolette sneevlak scherp omschreven, eigenaardig droge, geelwitte haardjes, gerstekorrel- tot linsgroot. Onder de maag, aan de pancreaskop en in het ligamentum hepato-duodenale groepen van vergrootte lymphklieren, met droge geelwitte, soms centraal verweekte haarden. In de maag een gladwandig ulcus met spekkigen bodem. In de lever gelige stipjes. Ook in de nieren geel gekleurde, droge, haverkorrelgroote haardjes. Het beenmerg is vochtig, en bleekrood getint. De roentgenologisch onderzochte longen toonen geen kalkafzettingen.

Histologie: De macroscopisch zichtbare haarden bestaan uit fibrinerijke necrotische par-

tijen met veel weefselverval en massale hoeveelheden tuberkelbacillen. Nergens tuberculeus granulatiweefsel. Aan de peripherie van de grootere haarden liggen soms eigenaardige, groote, chromatinerijke cellen, meestal langgestrekt, vaak ook eigenaardig ingeknikt. In den bodem en in de randen van de maagzweer volledig reactielooze necrose met veel tuberkelbacillen. In het beenmerg dergelijke necrose en verder fibrineuze exsudatie met veel bacillen. Celram merg, weinig rijpe granulocyten.

Bijzonderheden: Typus humanus met hooge virulentie. De maagzweer werd als porte d'entrée van de tuberculeuze uitzaaing opgevat.

Matisseck (1942). Eerste geval. 35-jarige vrouw. Op 6.4.40 koude rilling met koorts, tot 39°.

Status praesens: Op 13.4.40 remitterende koorts, 38—40°. Relatieve bradycardie. Op 9.4. en 4.5. incisie van een absces in de linker tonsil. Sterke vermagering. Beslag op tong en tonsillen, foetor ex ore. Dämpfung links achter. Bronchiaal ademen. Septische koorts met dagelijks koude rillingen. Lichte icterus, petechiën. Bloedcultuur negatief. Totale duur van de acute ziekteverschijnselen 7—8 weken.

<i>Bloedbeeld:</i>	Hb. 30 %	myelocyten	2
	erythrocyten 1.300.000	jeugdvormen	2
	leucocyten 1000	staafkernigen	5
		eosinofielen	1
		segmentkernigen	6
		lymphocyten	70
		monocyten	14

Therapie: 6 bloedtransfusies. Toename van het Hb tot 50%, en van de erythrocyten tot 2.500.000, terwijl het aantal leucocyten steeg tot 1900.

Clinische diagnose: agranulocytose.

Obductie: Fijnvlekkige uitzaaing in lever, milt en longen en enkele vlekken in de nieren. Uitgebreide verkazing van de paratracheale klieren. Verkazing van de portale klieren. Ulcera in het onderste einde van het ileum. Fibrineus haemorrhagische pericarditis. Confluerende bronchopneumoniën met beginnende gangraen. Icterus. Bacteriologisch: haemolytische colibacillen en enkele haemolytische streptococci.

Histologie: In longen, lever en milt dicht opeen gelegen miliaire haardjes, centraal verkaasd, met rijkelijk kernkruimels. Specifieke granuloomvorming is nergens waarneembaar. Met Ziehl-Neelsen-kleuring ziet men aan de randen groote hoeveelheden tuberkelbacillen. Aan de peripherie der haarden in lever en milt groote protoplasmarijke cellen met randstandige, chromatinearme, ronde tot langwerpige kernen, die als reticulumeellen zijn op te vatten. Celarm beenmerg, geen necroses. In het pericard geen tuberculose. In één paratracheale klier veel tuberkelbacillen. In de darmulcera een kazige haard, met aan de rand dezelfde groote reticulumeellen. Geen epitheloide cellen of reuscellen.

Bijzonderheden: De darmzweeren zijn als porte d'entrée van de infectie op te vatten.

Von Wysz (1941). Zesde geval. 35-jarige man, 10 dagen vóór opname uitslag van de huid. Enkele dagen hiervoor een dikke knie. Bij opname een cachectische man met hooge koorts, impetigo en sterke bloedafwijkingen.

<i>Bloedbeeld:</i>	Hb. 52 %	segmentkernigen	56
	erythrocyten 2.500.000	lymphocyten	42
	leucocyten 620	monocyten	2
	thrombocyten 4.200		

Uit het bloed werden streptococci gekweekt. Op de roentgenphoto zijn in den linker longtop oude tuberculeuze haarden te zien, 12 dagen na het begin van de ziekte exitus.

Clinische diagnose: Panmyelophthise - streptococcensepsis.

Obductie: Oud tuberculeus proces in den linker longtop en volkomen neerotische, lobulaire pneumoniehaarden met veel kernkruimels, anthracotisch pigment en in de omgeving lymphocyten en epitheloidecellen. Verder in longen, lever, milt, pericard, bronchiën, nieren en beenmerg miliaire necroses, zonder tuberculeus granulatiweefsel. Aan den top van de tong een groot ulcus met necrotischen bodem. Het beenmerg toont een levendige erythro-myelopoëse. In strijkpraeparaatjes van longen en milt worden tuberkelbacillen aange troffen.

Bijzonderheden: Door middel van dierproeven werd de humane tuberkelbacil aangetoond.

Von Wysz (1941). Zevende geval. 35-jarige vrouw. Neemt sedert 5 jaar regelmatig pyramidonhoudende geneesmiddelen tegen hoofdpijn. 14 dagen vóór opname koude rilling, een week later hooge koorts.

Status praesens: Hooge temperaturen. 38,7—40,6°. Lever en milt niet vergroot. Bloedcultuur negatief, evenals serologische reacties op typhus en Bang.

Bloedbeeld: Leucocyten 6000. Het aantal leucocyten daalt tot 800. Exitus na één week.

Clinische diagnose: Pyramidon-agranulocytose.

Obductie: Miliare necroses in longen, milt, lever en beenmerg, waarin tuberkelbacillen. In het onderste gedeelte van het ileum en coecum enkele ulceraties. Beenmerg: hoofdzakelijk vetmerg; hier en daar eilandjes van bloedvormend weefsel, hoofdzakelijk bestaande uit normoblasten.

Bijzonderheden: De bovine tuberkelbacil werd als verwekker van het tuberculeuse proces vastgesteld.

4. Gevallen met normaal aantal leucocyten of met geringe leucocytose en linksverschuiving van het witte bloedbeeld.

Fischer (1925). 56-jarige man. Sinds 1½ maand koortsig, gauw moe en vermagerd. Laatste 2 jaar dikwijls lijdende aan furunkels.

Status praesens: 14 Jan. 1924: Cyanose. Bij percussie geringe demping rechts achter; hier ook bronchiaal ademen. Hooge continuë koorts, tijdens geheele ziekteduur 39—39,9° C. Milt niet palpabel. Iets vergrootte, niet pijnlijke okselklieren. Diazoreactie negatief. Aan het bloedbeeld, behoudens een behoorlijke linksverschuiving, geen sterke veranderingen.

<i>Bloedbeeld:</i>	Hb. 90 %	myelocyten	4
	K.I. 1,2	staafkernigen	25,5
	leucocyten 7200	segmentkernigen	60,5
		eosinofielen	0,5
		lymphocyten	9
		monocyten	0,5

Duur van het geheele ziekteproces circa 1½ maand.

Clinische diagnose: sepsis van onduidelijke herkomst.

Obductie: In de linker long onder de pleura een aantal droge, geelwitte haardjes. Rechter long normaal. Geen oude tuberculose. Retroperitoneale klieren gedeeltelijk veretterd. Ook langs het pancreas veretterde klieren. In de vergrootte milt en lever vele kleine droge haardjes. In de linker nier enkele ronde, tot walnootgrootte, geel gekleurde haarden. De rechter nier is normaal. Het onderste einde van het ileum bevat een aantal ulcera, waarvan er één geperforeerd is. In de omgeving hiervan zijn verklevingen en vergroeiingen en een met pus gevulde holte.

Histologie: In de linker long, lever, milt, lymfheklieren, linker nier en darmzweren necrotische haarden met veel kernkruimels en leucocyten. Geen tuberculeus granulatiweefsel. Zeer veel zuurvaste bacillen.

Bijzonderheden: Aanvankelijk dacht men aan pseudotuberculose, totdat het cultureele onderzoek aan het licht bracht, dat de bovine tuberkelbacil de verwekker was. Er werd dus een versch intestinaal primair affect gevonden.

Dugge (1929). 65-jarige vrouw. Begin der ziekte met hooge temperatuur, sufheid en hoofdpijn. Ook meermalen diarree. Wordt als verdacht voor typhus opgenomen.

Status praesens: 17 Febr. 1928: Suffe, cyanotische patiënte. Tong sterk beslagen. Longen: aan beide kanten demping en bronchiaal ademen. Systolische soufflé. Filiforme pols. Buik opgezet. Milt even palpabel. Diazoreactie negatief. Dubieuze roseolen.

Bloedbeeld: Leucocyten 5300—8366.

Lichte diarree. Typhusreacties negatief. Later wordt de diazoreactie positief. Circulatie-insufficiëntie. Exitus op 20 Februari. Totale ziekteduur 11 dagen.

Clinische diagnose: typhus.

Obductie: longembolie, uitgaande van thrombose van de vena iliaca. Necrotische haarden in lever, milt en lymphklieren, macroscopisch als witte plekjes zichtbaar. Speldeknot- tot kersgroote necroses in ileum en colon. Maagulus in de buurt van de cardia. Geen primair-complex.

Histologie: Necrose zonder noemenswaardige reactie van de omgeving. Veel tuberkel-bacillen. Maagulus met necrotische, bacillenrijke randen. Dierproeven: niet pathogeen voor cavia en muis. Snelle groei op voedingsbodems. Op grond hiervan en van de histologische beelden gedacht aan aviaire tuberculose.

Bijzonderheden: Het tuberculeuse maagulus werd als uitgangspunt van de uitzaaiing opgevat.

K ü n s c h (1939). 25-jarig dienstmeisje. Niet tuberculeus belast. Contact met open tuberculose. In 1933 droge pleuritis. In Juni 1935 bronchitis met koorts, als verdacht voor tuberculose in sanatorium opgenomen.

Status praesens: Juli 1935: Aan de longen bij fysisch onderzoek en ook roentgenologisch, geen afwijkingen. M a n t o u x-reactie negatief. In de eerste zeven weken soms 's avonds iets verhoogde temperatuur tot 37,6°. Vanaf 10 September bedlegerig, langzaam oploopen van de temperatuur tot 40,1 op 2 October. Enkele fijnblazige rhonchi. Geen milt-vergroting. Serologische reacties op typhus en paratyphus negatief. Langzaam ontwikkelt zich een massief pneumonisch infiltraat in de linker onderkwab. Pleuritisch exudaat links, later ook rechts. De milt is nu vergroot.

Eind October: Diazo-reactie zwak positief. Sterk braken. Toenemende verslechtering. Icterisch. Op 31 Oct. treedt onder circulatie-insufficiëntie de dood in.

Bloedbeeld:

	3 Oct.	29 Oct.
leucocyten	5000	6880
myeloblasten	—	0.5
myelocyten	0.5	4.5
jeugdvormen	4	11.5
staafkernigen	28	36.5
neutrophielen	89	76
eosinophielen	0.5	0.5
basophielen	—	1.5
lymphocyten	4	6

Obductie: In alle sereuse holten iets helder, icterisch exsudaat. Linker long: onderkwab volumineus, blauwviolet, breekbaar. Op het sneevlak enkele hardjes. Rechter long: in den top een verdikte plek. Hilusklieren: hazelnootgroot, verkaasd, geen verkalking. Milt driemaal grooter dan normaal; diffuus verspreide, geelwitte, miliaire hardjes. Lever gestuwd: vele miliaire hardjes. In het cavum Douglasi enkele op tuberkels gelijkende knobbeltjes.

Histologie: In de longen uitgebreide, omschreven necroses, geen epitheloïdecellen. Alveolairepitheel gezwollen, in de capillairen groote mononucleaire cellen en polynucleaire leucocyten. Hilusklieren verkaasd. Nergens echte tuberkels. In de milt hardjes met coagulatienecrose, met veel kernkrumels, nergens tuberkelvorming. In de lever veel necrotische hardjes. Onder het peritoneum van het cavum Douglasi lymphocyttaire en plasmacellige infiltraatjes, soms hierin hoopjes epitheloïde cellen. In de longhardjes zeer veel tuberkelbacillen, in de milt- en levernecroses minder talrijk. De hilusklieren werden als uitgangspunt van de infectie opgevat.

V o n W y s z (1941). 60-jarige vrouw. Vroeger altijd gezond. Kerstmis 1936 ontwikkelt zich in aansluiting aan een zware emotie een hoog koortsende ziekte, die aanvankelijk als griep werd opgevat. Aan de enkel ontstaat een roode zwelling, welke in Februari genezen is. Opname 23 Maart.

Status praesens: Zwaar zieke patiënte. Lichte icterus. Anaemie. Demping over de linker long. Septische koorts. Systolische soufflé. Diazoreactie eerst negatief, later positief. B e n c e - J o n e s eiwit +. Bloedcultuur negatief. Onderzoek op typhus, paratyphus en ziekte van B a n g negatief. Toenemende achteruitgang. Ontstaan van pleuritisch exsudaat, Pericarditisch wrijven. Op 13 April volgt de exitus. Duur van de ziekte 3½ maand.

<i>Bloedbeeld:</i>	Hb. 42%	myelocyten	9
	erythrocyten 2,930,000	segmentkernigen	24
	leucocyten 6200—8100	eosinofielen	5
		basofielen	1
		lymphocyten	28
		monocyten	30

Het aantal thrombocyten is iets verminderd.

Clinische diagnose: Sepsis. Endocarditis. Pleuritis exsudativa. Pericarditis?

Obductie: exsudatieve haemorrhagische pleuritis, pericarditis fibrinosa. Verrucose endocarditis van de mitraalkleppen. In longen, lever, milt, beenmerg en nieren necrotische haardjes, die sterk met leucocyten zijn doordrenkt en in de milt zelfs imponeren als zuivero etterhaarden. Slechts hier en daar enkele epitheloidecellen. Dergelijke haardjes vindt men ook in het slijmvlies van trachea en epiglottis, evenals in de thoracale en abdominale lymphklieren. De longhaardjes bevatten veel fibrine. Tuberkelbacillen zijn in strijkpraeparaatjes van lever en milt aantoonbaar.

Velten en Fatum (1940). 51-jarige man met tuberculeuse familieanamnese. Laatste maanden algemeene klachten en zwelling van klieren aan den hals. Bij opname vindt men bij den zwaar zieken patiënt een vuistgroot klierpakket aan den hals en vele kleinere klietjes. Aan de longen werden geen afwijkingen gevonden. De milt is even palpabel. In het verdere verloop treden ulcereuse aandoeningen op van mond en keelholte. Steeds gaat de toestand achteruit, sterk verval van krachten. In den laatsten tijd voor den dood worden uit de faeces en uit het sputum tuberkelbacillen gekweekt. Een proefexcisie uit de halsklieren leverde het beeld van verkazende tuberculose op. In het *bloedbeeld* wordt een sterke linksverschuiving met lymphopenie gevonden. Na een totale ziekteduur van circa 10 maanden succombeert de patiënt door insufficiëntie van de circulatie.

Clinische diagnose: verkazende lymphklier tuberculose met septisch verloop.

Obductie: Brokkelig beslag van mondslijmvlies, aditus laryngis, oesophagus en trachea. Verkaasd paratracheaal klierpakket met doorbraak in oesophagus en trachea. Verkaasde cervicale klieren. Fibrineuse pericarditis. In de longen vele grijswitte knobbeltjes. Milt 100 gram, weinig tekening. Lever 2500 gram. Troebele zwelling. Bij macroscopisch onderzoek in deze organen geen haarden.

Histologisch: In de longen necrotische haarden zonder epitheloidecellen en reuscellen. Veel tuberkelbacillen. In de klieren uitgebreide necrotische partijen, sterke zwelling van de sinusendotheliën. In de lever necrotische haarden zonder reactie der omgeving. De milt toont een cellige hyperplasie en vele miliaire necrotische haardjes; ook necrose van de aangrenzende arteriolen. Op het pericard necroshaarden met veel tuberkelbacillen. In de nieren, behalve reactielooze necrose ook epitheloidecellentuberkels. Geen oude tuberculose. In het beenmerg een levendige erythro- en myelopoëse, geen haarden. Ook buiten de necroshaarden veel bacillen.

Bijzonderheden: typus humanus met hooge virulentie. Als primaire haard zou het beste opgevat kunnen worden het grootste bronchiale klierpakket.

5. Gevallen met myeloïde reactie of acute leucaemie.

Reiche (1914). 18-jarig meisje, 1 maand geleden angina. Laatste 14 dagen moeheid bleekheid, huidbloedinkjes.

Status praesens: Huidbloedingen, bloedingen aan het gehemelte en in de retina. Temperatuur 39—40°, niet geheel continu. Polsfrequentie 100—120. Hart iets naar links verbreed, systolisch geruisch. Milt palpabel, klieren niet vergroot. Obstipatie. Sterke neusbloedingen. Bloedcultuur stiel. Reacties op typhus negatief, evenals de diazoreactie. Hooge, vrijwel continue koorts, slechts door pyramiden te onderbreken.

Bloedbeeld:	Hb. 25%		myelocyten	3
	leucocyten	4800	neutrophielen	17,2
			kleine lymphocyten	30,3
			grootte lymphocyten	43,5
			monocyten	6

Laatste dagen stijging der leucocyten tot 22.400, toenemende anaemie. Exitus na een ziekteduur van vijf weken.

Obductie: Geelwit gekleurd, kindervuistgroot klierpakket om de trachea en bronchiën. In de longen enkele miliaire haardjes, evenals in de vergrootte weke milt en in de lever. In de hartspeer een boongrootte, grauwwitte, scherp-begrensde haard.

Histologie: De haard in de hartspeer bestaat uit necrotisch weefsel, ten gevolge van thrombotische afsluiting van een tak der arteria coronaria. In de omgeving eenige histiocytair reactie. Groepsgewijs in deze necrotische massa enorme hoeveelheden tuberkelbacillen. In de longen en milt eveneens necrotische haarden, met ontbreken van reactie in de omgeving en met vele zuurvaste bacillen. In de volkomen verkaasde mediastinale klieren zijn de bacillen alleen volgens M u c h kleurbaar. Het beenmerg toont myeloblastische verandering.

Bijzonderheden: De haard in de hartspeer werd als uitgangspunt van de uitzaaiing opgevat. De verkaasde bronchiale klieren zijn een rest van de primaire infectie.

E c k e l (1929). 34-jarige man. Sedert 8 weken mat, geen eetlust en koortsig. De laatste tien dagen verergering, pijn in den buik, diarrhee.

Status praesens: Anaemische, zieke patiënt. Temperatuur 38,6° C. Relatief langzame pols. Hart en longen normaal. Opgezette buik. Lever duidelijk, milt even palpabel. Geen klierzwellingen. Diazo-reactie negatief. Bloedcultuur negatief. Geringe albuminurie. Reacties op typhus negatief.

Bloedbeeld:	Hb. 20%		segmentkernigen	6
	erythrocyten	760.000	micromyeloblasten	85
	leucocyten	8600—3800	lymphocyten	9
	K.I.L.	1,4		

Als therapie werd een bloedtransfusie gegeven en kregen de lange beenderen een roentgen-prikkeldosis. Geen verbetering. Hooge continue koorts. Bloedingen in de retina. Dood door insufficiëntie van de circulatie. De duur van de ziekte vanaf het begin der klachten is 9 weken, vanaf de acute intestinale verschijnselen 20 dagen.

Clinische diagnose: acute micromyeloblasten leucaemie.

Obductie: Sterke anaemie. Vergroeiingen van beide longen. Pneumonie van de rechter onderkwab. De milt is vast, doorzaaid met kleine knobbeltjes. Ook in de lever vele grauwe, nauwelijks zichtbare knobbeltjes. Grootte necrotische tuberculeuse zweer in de ileocecale streek met lymphangitis tuberculosa. Vergrootte en verkaasde mesenteriale klieren.

Histologie: In den bodem van de ileocecale zweer necrotische haardjes met sterke karyorhexis; nergens typisch tuberculus granulatiweefsel. De mesenteriale klieren zijn totaal verkaasd, op enkele plaatsen aan de randen epitheloïdecellentuberkels. In lever en milt necrotische haardjes, zonder tuberculeus granulatiweefsel. In de longen geen tuberculose. Nieren geen afwijkingen. In het celrijke beenmerg kleine necrotische haardjes. Met de Z i e h l - N e e l s e n -kleuring zijn in het necrotische weefsel kleine roode kruimeltjes zichtbaar, waarvan niet met zekerheid valt te zeggen, dat het tuberkelbacillen zijn.

Bijzonderheden: De darmzweer werd als uitgangspunt van de uitzaaiing opgevat.

W ä t j e n (1935). Patiënt komt in behandeling voor myeloïde leucaemie.

Bloedbeeld: leucocyten 300.000, waarvan 40 % myeloblasten.

Onder invloed van roentgenbestraling daalt het aantal leucocyten tot 115.000 en tenslotte tot 23000. De algemeene toestand gaat sterk achteruit en na een totale ziekteduur van 2½ maand volgt de exitus. In den laatsten tijd voor den dood was er geen uitgesproken leucaemisch bloedbeeld meer.

Clinische diagnose: myeloïde leucaemie.

Obductie: Sterk gezwollen en verkaasde cervicale, para-aortale, perigastrische- en peripancreeatische klieren. Tuberculose van het mediastinum en van het peritoneum. Sterke ascites. Kazig• pneumoniën in de longen. Grootknobbelige tuberculose van milt, lever en rechter nier.

Histologie. Geen granuloomvorming, in alle necrotische haarden worden veel tuberkelbacillen gevonden. In de sterk vergrootte milt (1770 gram) werden met de oxydasereactie resten van leucaemische infiltraten aangetoond, eveneens in de lever. Het beenmerg was diffuus blauwrood, bevatte geen vet.

Siegmund (1939). Tweede geval. 32-jarige man, klinisch het beeld van acute myeloblastenleucaemie. Ziekte duur circa drie weken.

Obductie: De diagnose werd hier al bij de obductie gesteld op de typische droge, necrotische haarden in milt, lever en longen. In het beenmerg werden naast necroses de veranderingen van leucaemie gevonden. De necrotische partijen bevatten zeer veel tuberkelbacillen.

Een groote ulceratie in de ileocecaalstreek werd als porte d'entrée van de tuberculose opgevat. Oudere tuberculeuse processen ontbraken. Door dierproeven werd het bovine type van tuberkelbacil aangetoond.

Siegmund (1939). Derde geval. 46-jarige patiënt. Sepsisachtig ziektebeeld met ernstige haemorrhagische diathese.

Eerst werd een sterke vermindering van het aantal leucocyten gevonden (1200—900), vervolgens ontstond er echter een toename van de leucocyten door een uitzwerming van kleine, onrijpe cellen, die eerst klinisch voor lymphocyten, door Siegmund echter voor micro-myeloblasten werden gehouden. Over den duur van het ziekteproces vinden we geen gegevens.

Obductie: Groote tuberculeuse zweer in de ileocecaalstreek. Necroses in mesenteriale klieren, lever, milt, longen en beenmerg. Veel tuberkelbacillen. Over leucaemische veranderingen bij de obductie vinden we niets vermeld. Geen oude tuberculose.

Bijzonderheden: Cultureel werd het humane type tuberkelbacil aangetoond.

Leibowitz (1938). 29-jarige patiënte. Vroeger typhus. Drie jaar geleden spondylitis tuberculosa. Roentgenphoto verdacht voor longoptuberculose. Nu sedert twee maanden gewichtsverlies. Laatste 5 weken braken en hoofdpijn, tandvleeschbloedingen. Temperatuur verhoogd: continue koorts 103° F.

Status praesens: Zwaar zieke patiënt. Hooge koorts. Geen vergrootte lymphklieren. Hart en longen geen afwijkingen. Aan de beenen purpura. Roentgenphoto: tuberculose van de longtoppen. Klein exsudaat links.

<i>Bloedbeeld:</i>	Hb. 50%	myeloblasten	40—50
	erythrocyten 2.000.000	lymphocyten	35
	leucocyten 3200—1250		
	thrombocyten 80.000		
	bloedbezinking na 45 minuten 95 m.m.		

Beloop: lever en milt palpabel; petechiën. Op de dijen ontwikkelen zich papilleuse erupties. Na proefexcisie werd hierin bij histologisch onderzoek een necrotiseerend, niet kenmerkend ontstekingsproces gezien. In één coupe eenige gelijkenis met tuberculide. De tuberkelbacillenkleuring is positief. Acht weken na het begin der klachten exitus.

Clinische diagnose: acute leucaemie.

Obductie: Fibreuse pericarditis. In de boezemspier een grijsgele plek met roode zône. Fibreuse pleuritis. In de longtoppen anthracotische bindweefselhaarden, rechts ook een kaashaard. In de rechter onderkwab enkele tot rijstkorrelgrote tuberkels. In de iets vergrootte milt geelrose hardjes, evenals in de lever. In één der nieren een tuberkel. De walnootgrote hilusklieren bevatten verkaasde hardjes. Om het pancreas vele vergrootte, grijsgeel gekleurde klieren. In colon en ileum enkele tuberculeuse zweeren. Geen aandoening van de mesenteriale klieren. De wervels werden niet onderzocht; er is dus niet nagegaan of de patiënt inderdaad een spondylitis heeft doorgemaakt.

Histologie: Hyaline bindweefselhaarden in de longtoppen, omgeven door necrotisch weefsel met veel tuberkelbacillen. De haarden in lever en milt en de eene haar in de nier bleken bij microscopisch onderzoek gekenmerkt te zijn door necrotisch weefsel, zonder typisch tuberculeus granulatiweefsel. Ook de myocardhaard bleek een dergelijke necrose te zijn, terwijl ook in de vagina een necrotische plek werd gevonden. In al de haarden zeer veel tuberkelbacillen.

6. Gevallen gecombineerd met chronische myeloïde leucaemie.

Krasso en Nothnagel (1925). 45-jarige man. Tuberculeus belaste familie. Vanaf de jeugd last van neusbloedingen. Klierzwellingen, nu en dan koorts. De diagnose werd gesteld op chronische myeloïde leucaemie. Periodes van verbetering wisselen af met tijden, waarin de toestand slecht is. Vier jaar hierna komt patiënt in zeer slechten, cachectischen toestand in de kliniek: vergroote oksel- en liesklieren, sterk vergroote milt en lever. Temperatuur remitteerend tot 39° C. Oedemen. Bij percussie links achter demping.

<i>Bloedbeeld:</i> Hb. 36 Sahli	myeloblasten	9,5
erythrocyten 2.400.000	promyeloocyten	4,5
leucocyten 27.100	myeloocyten	10,5
K.I. 0,79	metamyeloocyten	12
	neutrophielen	36,5
	eosinophielen	0,5
	basophielen	11
	lymphocyten	14,5
	monocyten	1

Beloop: toenemende anaemie. Neusbloedingen. Roentgenphoto: homogene schaduw in den linker top en links basaal. Hilusklieren rechts vergroot. Huid- en slijmvliesbloedingen. Vier maal bestraling van de milt, waarna afneming van het aantal leucocyten tot 4250, waaronder 30 myeloocyten, echter sterke toeneming van de anaemie. Na circa drie weken klinische observatie treedt de dood in.

Clinische diagnose: Myeloïde leucaemie.

Obductie: Groot klierpakket in het mediastinum. Klierzwellingen in oksels en liezen. Haemorrhagische ascites. Haemorrhagische diathese. Necrotische haarden in mediastinale klieren, longen, milt, lever, ileum en pancreas. Een klier in den linker oksel bestaat uit een afgekapselde kaasmassa. Femurmerg donkerrood met bloedingen.

Histologie: In de longen lobulaire pneumoniën met veel necrose en vele tuberkelbacillen maar zonder typisch tuberculeus granulatieweefsel. Ook in lymphklieren, lever en milt necrotische haarden, met veel tuberkelbacillen. In het beenmerg necrose met veel bacillen en enkele epitheloïde cellen.

Bijzonderheden: Voor cavia en konijn waren de bacillen pathogeen; een kip en een duif, ingespoten met hetzelfde materiaal, bleven gezond. Toch nemen de onderzoekers aan, dat hier aviaire tuberculose in het spel is. De afgekapselde kaasmassa in een okselklier werd als uitgangspunt van de infectie geduid.

Fischer (1936) - Gosau (1934). 62-jarige vrouwelijke patiënt. Sedert één jaar anaemische klachten. Sedert laatste maanden onder behandeling voor chronische myeloïde leucaemie.

<i>Bloedbeeld:</i> Hb. 57%	myeloblasten	3
erythrocyten 2.904.000	promyeloocyten	10
leucocyten 304.000	myeloocyten	18
K.I. 0,9	metamyeloocyten	5
	neutrophielen	48
	eosinophielen	2
	basophielen	6
	lymphocyten	8

Door roentgenbestraling verbetering: afname van het aantal leucocyten, verkleining van den leucaemischen milttumor. Drie en een halve week voor den dood septische temperatuur, koude rillingen, ulceraties in den mond, huidbloedingen. Temperatuur 38—40,5°. Algemeene toestand gaat snel achteruit; afneming van het aantal leucocyten tot 10.300. Diazo-reactie ++.

Clinische diagnose: acute phase van chronische leucaemie (door septische infectie).

Obductie: Verkaasd, enkele maanden oud, primair complex in rechter bovenkwab. Vele miliaire en onscherp begrensde, grauwe haardjes in longen, milt en nieren. Enkele oude haarden in de longtoppen. Eén verkalkte mesenteriale klier. Chronische gonoren en ooculitis van de mitraalkleppen.

Histologie: Necrotische haardjes met veel kernkruimels en leucocyten. Aan de randen weinig of geen epitheloide cellen, geen reuscellen. Zeer veel tuberkelbacillen.

Bijzonderheden: Cultureel typus humanus?

Siegmund (1939). Achtste geval. 54-jarige vrouw. Gedurende langeren tijd lijdende aan chronische leucaemie, waarvoor ze eenige malen werd bestraald. Groote milttumor. Vier maanden vóór den dood ontwikkelt zich een koortsende ziekte, in welks verloop het leucaemische bloedbeeld volledig verdween.

Obductie: Geen verschijnselen van leucaemie. Oude verkalkte tuberculeuse longhaard en een versche infarctachtige kazig-pneumonische haard in den linker bovenkwab, met verkaasde hilusklieren. Verder necrotische haarden in longen, milt, lever, beenmerg, mesenteriale en cervicale klieren. Zeer veel tuberkelbacillen.

Bijzonderheden: De verkaasde longhaard werd als een versch re-infect opgevat. Cultureel typus humanus.

Matisseck (1942). Tweede geval. 54-jarige vrouw. Op 47-jarigen leeftijd uterus-exstirpatie wegens methrorrhagiën. Laatste maanden sterke moeheid, spoedig kortademig. vermagering. Serologische reacties op lues positief.

Status praesens: Anaemie. Fijnblazige rhonchi in de onderste longgedeelten. Lever groot, milt eveneens. Geen vergroote lymphklieren.

<i>Bloedbeeld:</i>	18.12.40	16.1.41	5.2.41	13.3.41
Hb.		38	58	
erythrocyten		2.200.000	3.600.000	
K.I.		0,9		
leucocyten	331.200	37.200	68.000	195.000
myeloblasten		12	28	
myelocyten		9	22	
jeugdvormen		10	22	
staafkernigen		22	8	
segmentkernigen		38	16	
eosinofielen		6	2	
lymphocyten		3	2	
monocyten		—		

Beloop: Op 11.2. plotseling koorts, tot 39°, de volgende dagen tot 40.2°, gedeeltelijk remitterend, gedeeltelijk intermitterend. Relatieve bradycardie. Bloedtransfusie. Niettegenstaande roentgenbestraling geen noemenswaardige afneming van het aantal leucocyten. Algemeene toestand voortdurend slechter. Exitus 15 dagen na het begin van de koorts.

Clinische diagnose: leucaemische myelose.

Obductie: Splenomegalie; grauw gekleurd, hyperplastisch beenmerg, geringe vergrooting van de oksel- en liesklieren. Fijnknobbelige uitzaaïing in milt, lever en geringer in longen en pleura. Verkaasde haarden in de longhili en in de paratracheale klieren. Exsudatieve pleuritis. Enkele verkaasde haarden in de nieren. Tuberculeuse pelveoperitonitis. Mesaortitis luetica. Gummata in de lever. Nergens oude tuberculeuse processen.

Histologie: Necrotische haarden waarin veel kernkruimels van necrotische leucaemische cellen. In de lever aan de randen van de haarden een zoom van leucaemische cellen, en enkele epitheloide cellen. Geen reuscellen, geen vezelvorming. In een hilusklier epitheloide cellen, geringe vezelvorming en enkele atypische reuscellen. Typische verschijnselen van leucaemie in lever, milt en beenmerg. In het beenmerg geen haarden. Veel tuberkelbacillen.

Matisseck (1942). Derde geval. 59-jarige man. Sedert den winter van '37—'38 moe, vermagering en sterke bleekheid. In Juni 1938 werd de diagnose leucaemie gesteld, de patiënt werd hiervoor bestraald. Leucocyten 100.000 tot 24.000. Sedert midden October plotseling koortsaanval met zweeten. Sterke vermagering.

Status praesens: Anaemische man. Verschijnselen van pleuritis. Milt vergroot, lever reikt tot den navel. Temperatuur 40,2. Relatieve bradycardie, bloedkweek negatief, typhusreacties negatief.

<i>Bloedbeeld:</i>	30.10.'39	4.11.'39	8.11.'39
Hb.	55%	52%	45%
erythrocyten	2.500.000	2.500.000	2.300.000
leucocyten	5940	4400	4900
jeugdvormen	5		toxische korreling
staafkernigen	14		
segmentkernigen	70		
lymphocyten	9		
monocyten	2		

Voortdurend intermitterende koorts. Exitus één maand na het begin van de koorts.
Clinische diagnose: Chronische leucaemische myelose.

Obductie: Chronische myeloïde leucaemie; splenomegalie, matige hyperplasie van het beenmerg. Matige vergrooing van de lever. Tuberculeuse haardjes in lever en milt. Verweekte, tuberculeuse, tracheobronchiale klieren.

Histologie: Necrotische haarden in lever, milt, lymphklieren en beenmerg, met zeer veel tuberkelbacillen. In de lever, in de randzônes van de necrose, myeloïde cellen. Enkele epithe-loïde cellen, geen vezelvorming. In de capillairen zeer weinig leucaemische cellen. In het been-merg vrij veel epithe-loïde cellen en eenige vezelvorming om de haarden. Longen, nieren en hersenen bevatten geen haarden.

Von Wysz (1941). Derde geval. Bij een 29-jarige vrouw uit zwaar tuberculeus belaste familie en met een lange tuberculeuse voorgeschiedenis — er werd onder andere thoracoplas-tiek verricht — ontwikkelt zich een myeloïde leucaemie, die drie jaar bestaat en met arseen behandeld wordt. Roentgentherapie wordt niet toegepast. Leucocyten 28600 tot 26000, met vele onrijpe myeloïde elementen. In de laatste twee maanden voor den dood ontstaat er lang-zamerhand een hoog koortsende ziekte, die klinisch als een opflikkering van het tuberculeuso longproces wordt geduid. Het aantal leucocyten is den laatsten tijd, mede onder invloed van de arseenmedicamentatie, gedaald tot 7600, de jeugdvormen zijn verdwenen.

Obductie: Typische chronische myeloïde leucaemie. Oud tuberculeus proces in den rechter longtop met verkalking en cavernevorming. Bij microscopisch onderzoek ziet men hierin necrotische partijen omgeven door lymphocyten en epithe-loïde cellen, benevens een sterke bindweefselvermeerdering. Verder bevatten longen, lever, milt en lymphklieren necro-tische, gedeeltelijk vervette haardjes. Geen tuberculeus granulatieweefsel. Gegevens over tu-berkelbacillen ontbreken.

7. Gevallen gecombineerd met pernicieuse anaemie.

Von Wysz (1941). Vierde geval. 58-jarige man, in wiens familie tuberculose voor-komt, lijdt aan pernicieuse anaemie met atypisch verloop: sterke neiging tot bacterieele infecties, opvallend lage leucocytenwaarden met sterke vermindering van de granulocyten en geen verbetering op leverinjecties.

<i>Bloedbeeld:</i>	Hb. 75%	segmentkernigen	26,5
	erythrocyten 3.130.000	eosinofielen	11,5
	leucocyten 2700 (eenmaal zelfs 700)	lymphocyten	59.
	K.I. 1,2	monocyten	2,5
	anisocytose en megalocytose		

Pijnen in de tong, paraesthesiën aan handen en voeten. Petechiën aan linker been. Onge-veer drie weken vóór den dood ontstaat er intermitterende koorts, furunculose en een phleg-mone. Extreme cachexie.

Obductie: Necrotische haardjes in longen, lever, milt, nieren, lymphklieren en beenmerg, die massale hoeveelheden tuberkelbacillen bevatten. Over het geheel weinig reactie om de haarden, soms een smalle zoom van epithe-loïde cellen en een enkele reuscel. Het beenmerg bevat tamelijk veel vet en matig veel megalocyten en megaloblasten. Nergens teekenen van oude tuberculeuse processen.

Von Wysz (1941). Vijfde geval. 66-jarige man. Gedurende vier jaar lijdende aan perniciëuse anaëmie.

Bloedbeeld: Hb. 52%; erythrocyten 1.700.000; leucocyten 4300; micro- en macrocytose, anisocytose, megalocyten.

Geen vrij zoutzuur. Onder levertherapie verbetering: Hb. 87%; erythrocyten 4.150.000; leucocyten 6500.

Plotseling ontstaan er koude rillingen met hooge koorts. Na circa vier weken exitus.

<i>Bloedbeeld:</i>		staafkernigen	12
erythrocyten	1.750.000	segmentkernigen	29
leucocyten	7.400	lymphocyten	57
		monocyten	1,5
		normoblasten	
		megalocyten	

Obductie: De milt bevat necrotische haarden met veel kernkruimels; een gedeelte er van is door epitheloïde cellen omgeven. In de lever haardvormige necrose met lymphocytenzooom, zelden typische epitheloïde-cellen tuberkels. In de nieren kleine haardjes met centrale necrose. De halslymfklieren bevatten vele epitheloïde cellen tuberkels met reuscellen en verkaasde gebieden. Het donkerroode beenmerg is celrijk, bevat veel normoblasten, geen megaloblasten en talrijke necrotische haardjes. In de necrotische haardjes tuberkelbacillen.

8. Gevallen gecombineerd met polycythaëmie.

Rennen (1922). 67-jarige man; sedert één jaar opvallend rood gezicht. Sterke gewichtsafnemng. Wordt met sterke tandvleesch- en neushoedingen opgenomen.

Hooggroote gezichts kleur, geringe cyanose. Dyspnoë. Vergroote milt. Temperatuur 38.5. Huidbloedingen.

<i>Bloedbeeld:</i>		segmentkernigen	92.4
Hb.	130%	eosinophielen	0.5
erythrocyten	8.600.000	lymphocyten	2.4
leucocyten	13.400	monocyten	0.9
		myeloblasten	enkele

Exitus 1—2 weken na het begin van de haemorrhagische diathese.

Obductie: Haemorrhagische diathese. Adhaesive pleuritis. Milt vergroot (1900 gram), evenals de lever doorzaaid met geelwitte, speldeknoop- tot erwtgroote haardjes. Rood beenmerg.

Histologie: In longen, milt, lever en nieren necrotische haardjes zonder tuberculeus granulatiweefsel. Groote hoeveelheden tuberkelbacillen. De grootste haarden zijn te vinden in de milt. In het beenmerg veel normoblasten, megakaryocyten en miliare necrotische haardjes. In een long een gedeeltelijk verkaasde, verbindweefselde haard, met typisch tuberculeus granulatiweefsel, eveneens in de bijbehorende hilusklieren.

Bijzonderheden: Een met weefselmateriaal geënte cavia stierf aan enttuberculose. Rennen meent de klinische diagnose polycythaëmie te kunnen bevestigen: sterk roode kleur van huid en slijmvliezen, enorme lijkvlekken, donkerrood hyperplastisch beenmerg. De milt bevat de grootste haarden, zoodat Rennen deze haarden beschouwt als uitgangspunt van de uitzaaiing. De milt vat hij op als een locus minoris resistentiae, veroorzaakt door de polycythaëmie.

Lederer (1923). 49-jarige vrouw. Sedert 7 weken subjectieve, vage klachten. Temperatuur verhoogd. Opneming 10.3.23: donkerroode kleur der slijmvliezen. Cyanose. Sterk vergroote, zeer vaste milt, die reikt tot de mediaanlijn. Lever eveneens vergroot en vast. Hart en longen normaal. Temperatuur 37,5 tot 38,5. Roentgenbestralingen van de milt veroorzaken geen noemenswaardige verandering van het bloedbeeld. Op 30.3.24 exitus.

<i>Bloedbeeld:</i>	voor opname	bij opname
Hb	100%	140%
erythrocyten	7.870.000	9.720.000
leucocyten	6600	2840
myelocyten	12	—
overgangsvormen	—	6,6
segmentkernigen	68	80
lymphocyten	4	8,7
monocyten	13	4,7
normoblasten	enkele	—

Clinische diagnose: polycythaemie.

Obductie: geen typische verschijnselen, die duiden op polycythaemie. In de longen erwt-groote, grauwwitte tot gele haardjes. Milt en lever sterk vergroot. De milt bevat vele, gele, speldeknoop- tot linzegroote haardjes. Ook in de nieren puntvormige, ronde, geel gekleurde, door een rooden hof omgeven haardjes. Het sternum bevat donkerrood merg, het femur bruinrood merg.

Histologie: Verkazende bronchopneumoniën in de longen, veel leucocyten, die tuberkel-bacillen gefagocyteerd hebben. In de milt onregelmatig gevormde necrotische haarden met zeer weinig reactie in de omgeving, slechts hier en daar enkele epitheloide cellen en reuscellen. In de necrotische haardjes weinig of geen, daarbuiten veel tuberkelbacillen. In de lever enkele haardjes die gevormd worden door epitheloide cellen en reuscellen. In de nieren absces-achtige haardjes; de grootere met holtevorming. In de leucocyten, maar ook in het necrotisch weefsel, veel tuberkelbacillen. Beenmerg: ten deele fibreus, ten deele rijkelijk bloedvormend met overwegen der erythroblasten. Geen oude tuberculose.

Bijzonderheden: Op grond van het histologische beeld geïnterpreteerd als aviaire tuberculose. Geen cultureele gegevens.

9. Een geval gecombineerd met lymphogranuloom.

Von Wysz (1941). Achtste geval, 44-jarige vrouw; sedert 1928 in behandeling voor lymphogranuloom. 1933: mediastinale tumor; klierzwellingen. Lever en milt niet vergroot. Intensieve roentgenbestraling. Begin Januari 1936 opneming in het ziekenhuis: zeer slechte toestand, hooge temperatuur, dubbelzijdig pleuritisch exsudaat. Exitus op 8 Januari.

Bloedbeeld: leucocyten 4400; segmentkernigen 94; monocyten 5; lymphocyten 1.

Clinische diagnose: Lymphogranuloom, pleuritis exsudativa.

Obductie: Groote knobbels in lymphklieren, mediastinum, langen, pleura, urineblaas, cavum Douglassi, bijnieren en botten, welke bij microscopisch onderzoek blijken te bestaan uit typisch lymphogranulomateus weefsel, gedeeltelijk fibreus, gedeeltelijk necrotisch. Bovendien in longen, milt, beenmerg en enkele andere organen kleine, nauwelijks miliumgroote necrotische haardjes, die veel kernkruimels bevatten en groote hoeveelheden tuberkelbacillen, terwijl reactie in de omgeving ontbreekt. Het lymphogranulomateuse proces heeft zijn sterkste uitbreiding in het beenmerg.

c. Clinisch beeld van sepsis tuberculosa acutissima.

Het klinische beeld van sepsis tuberculosa acutissima heeft eigenlijk weinig kenmerkends en is betrekkelijk arm aan symptomen. Zoo is het te verklaren, dat de ziekteverschijnselen meestal pas na den dood in hun ware aard herkend worden en dat ook de meeste gevallen door patholoog-anatomen zijn beschreven. Het is een zeer ernstig ziektebeeld, waarbij zware algemeene ziekteverschijnselen met koorts op den voorgrond staan, terwijl het onderzoek der afzonderlijke organen over het geheel weinig afwijkingen aan het licht brengt. Aan hart en longen vindt men bij percussie en auscultatie doorgaans

geen bijzonderheden, behoudens soms niet kenmerkende verschijnselen van bronchitis of bronchopneumonie en een enkele maal exsudatieve pleuritis (E s s e r, K ü n s c h, v o n W y s z). Zelfs het roentgenonderzoek van de longen, hetwelk in een klein percentage der gevallen werd verricht, schijnt een negatief resultaat op te leveren. De temperatuur is steeds sterk verhoogd, vaak tot 40 en 41 ° C. De koorts is nu eens van het continuë, dan weer van het remitteerende, of ook wel van het intermitterende type en kan soms in het beloop van hetzelfde ziektegeval sterk wisselen van karakter. De polsfrequentie stijgt meestal parallel met de temperatuursverhoging. De lever is soms, de milt bijna steeds vergroot en palpabel. Behoudens de opvallende afwijkingen in het bloedbeeld, welke in een groot aantal van de gevallen gevonden worden, zijn het zware subjectieve ziektegevoel, de reeds vroegtijdig optredende cachexie, de hooge koorts en de vergroting van de milt de meest constante ziekteverschijnselen, terwijl andere symptomen wisselend zijn en voor de diagnose weinig waarde hebben. Zoo valt de diazoreactie ongeveer even vaak positief als negatief uit. In de urine kan men vaak een geringe hoeveelheid albumen en ook urobiline aantoonen. Van belang is nog te vermelden, dat in de laatste dagen voor den dood in vele gevallen icterus voorkomt.

Het begin van de ziekte is vaak acuut, soms zelfs met een koude rilling, iets minder vaak ontwikkelen de ziekteverschijnselen zich langzamerhand, zoodat de aanvang der ziekte niet nauwkeurig bepaald kan worden. Maar ook wanneer het proces acuut ontstaat, blijkt bij zorgvuldige navraag dikwijls, dat er van te voren al vage klachten bestonden, zooals gebrek aan eetlust, vermagering, spoedige vermoeidheid en zoo voorts. Ook gewrichtszwellingen (v o n W y s z) en huidafwijkingen (S i e g m u n d) vindt men een enkele maal aangegeven. Het blijkt, dat het bijna steeds volwassenen zijn, die door de ziekte zijn getroffen. In de hierboven behandelde casuïstiek is slechts één geval vermeld van een kind (H e g l e r). R e i c h e's geval betreft een 18-jarig meisje, voorts zijn er nog enkele gevallen van jeugdige volwassenen, die door de ziekte zijn aangetast, maar verreweg het grootste gedeelte betreft menschen van middelbaren of ouderen leeftijd.

Opvallend is, dat in de anamnese van de patiënten doorgaans geen tuberculose voorkomt; alleen V o n W y s z en V e l t e n - F a t u m vermelden gevallen met een tuberculeuse voorgeschiedenis. Een tuberculeuse familie-anamnese toonden slechts de gevallen van K r a s s o en N o t h n a g e l, N a s s e, H a r b i t z en het derde geval van v o n W y s z. In het zesde geval van S i e g m u n d bestond er reden om aan een contactinfectie te denken. In alle andere gevallen leverde de voorgeschiedenis geen aanknoopingspunten op voor een tuberculeuse infectie.

Het feit, dat de patiënten lang niet altijd het begin van de ziekte kunnen

aangeven, maakt het in vele gevallen moeilijk om den juiste duur van het geheele proces te bepalen. Uit de literatuur blijkt, dat het verloop der ziekte lang niet altijd zoo acuut is als men op grond van den naam sepsis tuberculosa acutissima zou verwachten. Vanaf een ziekteduur van slechts $1\frac{1}{2}$ tot 2 weken (Dugge, Siegmund) vinden we alle overgangen naar een ziekteduur van enkele maanden (Lederer, Siegmund, von Wysz). Velten en Fatum vermelden zelfs een geval, waarbij reeds 9 maanden voor den dood de eerste ziekteverschijnselen ontstonden, vermoedelijk als gevolg van een uitgebreide kliertuberculose. Het feit, dat het proces zich over maanden kan uitstrekken, heeft er toe geleid, dat Renne de wijziging van den naam in sepsis tuberculosa gravissima voorstelde.

De algemeene ziekteverschijnselen, zonder bepaalde organische aandoeningen, doen den clinicus denken aan sepsis of typhus. Er is niets wat bij hem de gedachte aan tuberculose doet opkomen. De diagnose typhus vindt soms nog steun in abdominale verschijnselen, zooals braken, meteorisme, buikpijn en diarree. Slechts bij uitzondering wordt aan een tuberculeuse aetiologie van het proces gedacht, zooals in het geval van Velten en Fatum en in het eerste geval van von Wysz, waarbij door een proefexisie uit halsklierzwellingen de diagnose tuberculose gesteld was. Velten en Fatum konden tuberkelbacillen uit sputum en faeces kweken, ten gevolge van een doorbraak van tuberculeuse klieren in trachea en oesophagus. In de gevallen van Scholz, Jakobowicz, Hegler en Siegmund (7de geval) herinnerde het ziektebeeld den clinicus min of meer aan miliaire tuberculose. Het feit, dat de ziekteverschijnselen zoo zelden aan tuberculose doen denken, is de oorzaak, dat er over de tuberculine reactie en over het kweken van tuberkelbacillen uit het bloed tijdens het leven weinig gegevens bekend zijn. Slechts in twee gevallen is er een tuberculine reactie verricht: Hegler vermeldt een negatieve reactie van Pirquet in zijn 2e geval, terwijl Künsch waarnam, dat de reactie van Mantoux negatief was. In één van onze eigen gevallen was de reactie van Pirquet zwak positief. Het geval van Künsch neemt overigens een min of meer afzonderlijke plaats in. Er werd namelijk bij de op tuberculose verdachte patiënte een roentgenphoto genomen, die een massieve, pneumonische infiltratie van bijna de geheele linker onderkwab aan het licht bracht, terwijl een om die reden eveneens verrichte bloedkweek op tuberkelbacillen positief was. Vanwege de septische ziekteverschijnselen is hier toen de diagnose sepsis tuberculosa acutissima tijdens het leven gesteld. Dit is het eenige geval, waarbij dit gelukt is. Ook Roth toonde tuberkelbacillen in het bloed aan. Natuurlijk is het eenmaal kweken van tuberkelbacillen uit het bloed ook geen zeker diagnosticum voor tuberculeuse sepsis. Helaas toonen de gevallen der literatuur ons niet de volkomen juistheid van het begrip tuberculeuse sepsis aan. Er is namelijk

nimmer een poging gedaan om op verschillende tijdstippen tuberkelbacillen uit het bloed te kweken en zodoende het bewijs te leveren, dat de bacillen zich in het bloed vermenigvuldigen.

Hiermede zijn de gevallen waarbij de acute ziekteverschijnselen meer of minder in verband zijn gebracht met tuberculose uitgeput. Wel is er in vele gevallen naarstig gezocht naar een verwekker van het septische ziektebeeld. Het spreekt echter vanzelf, dat de bloedkweek, uitgezonderd bij terminale secundaire infecties, negatief is. Ook de serologische reacties op typhus, paratyphus en de ziekte van B a n g zijn, evenals het bacteriologisch onderzoek op deze infectieziekten, uit den aard der zaak negatief.

Een bijzondere vermelding verdienen de zeer opvallende veranderingen van het bloedbeeld, die in een groot aantal van de gevallen voorkomen. Een eenvoudige leucocytose vindt men zoo goed als nooit. De meeste gevallen gaan gepaard met leucopenie, welke steeds toeneemt en meestal hoofdzakelijk bestaat in vermindering van de granulocyten, een enkele keer ook in een afnemning van het aantal lymphocyten. Soms gaat deze leucopenie samen met een belangrijke linksverschuiving van het witte bloedbeeld. Van ernstige graden van leucopenie vindt men alle overgangen naar agranulocytose. Ook het roode bloedbeeld kan sterke veranderingen toonen. Deze afwijkingen van het bloed kunnen zóó duidelijk zijn, dat de clinicus denkt aan een bloedziekte met terminale septische complicatie. Zo vindt men bloedbeelden, die gelijken op agranulocytose, panmyelophthise en acute leucaemie, terwijl door haemorrhagische diathese, huidafwijkingen en necrotiseerende ontstekingsprocessen aan de slijmvliezen van mond en keelholte het klinische beeld van deze aandoeningen ook volledig aanwezig kan zijn. Zooals uit het literatuuroverzicht blijkt, is ook de combinatie van sepsis tuberculosa acutissima met polycythaemie en met perniciose anaemie, maar vooral met chronische myeloide leucaemie herhaaldelijk beschreven.

Behalve bij deze drie laatstgenoemde toestanden heerscht er verschil van meening of de veranderingen van het bloedbeeld primair of secundair zijn. Een gedeelte van de onderzoekers denkt, dat de sepsis tuberculosa acutissima ontstaat als een terminale complicatie bij een reeds bestaande bloedziekte, een ander gedeelte der onderzoekers ziet de veranderingen van het bloedbeeld als een gevolg van de ernstige septische tuberculeuse infectie. Aan de hand van enkele eigen gevallen en van de in de literatuur bekende gevallen zullen de bloedafwijkingen later in een afzonderlijk hoofdstuk uitvoeriger besproken worden en zal tevens nader op de hierboven aangeroerde vraag worden ingegaan.

De sepsis tuberculosa acutissima verloopt dus in een gedeelte der gevallen als een typhouse of septische ziekte, in het grootste gedeelte der gevallen echter als een bloedziekte met septische complicatie. Het lijkt bij den tegen-

woordigen stand van zaken niet mogelijk de diagnose klinisch met zekerheid te stellen. Een waarschijnlijkheidsdiagnose is echter voor den clinicus, die volledig met dit ziektebeeld op de hoogte is, mogelijk.

d. Pathologisch-anatomisch beeld van sepsis tuberculosa acutissima.

Zooals boven reeds is opgemerkt, is het meestal de obductie, die den tuberculeusen aard van het ziekteproces aan het licht brengt, zeer vaak tot groote verrassing van den clinicus. De patholoog-anatoom op zijn beurt is steeds getroffen door het afwijkende van dezen vorm van tuberculose. Men vindt op het eerste gezicht teekenen van een septichaemisch proces; gedegeneerde en hyperaemische organen, vooral lever en milt, en soms ook stipvormige bloedinkjes in de sereuse vliezen (P a g e l). Bij nauwkeuriger beschouwing ziet men dan in vele of alle organen grauwege, meestal droge haardjes, die reeds macroscopisch dikwijls de kenmerken van necrotisch weefsel toonen. Deze haardjes zijn soms kleiner, over het geheel echter grooter dan miliaire tuberkels. Van nauwelijks zichtbare speldeknoopgroote haardjes zijn alle overgangen beschreven naar haardjes, die de grootte bereiken van een grauwe erwt of een hazelnoot. Er zijn enkele gevallen bekend (S c h o l z, H a r b i t z, S i e g m u n d), waarin men bij de obductie behalve gedegeneerde en hyperaemische organen geen bijzonderheden waarnam, totdat bij histologisch onderzoek de haardvormige afwijkingen ontdekt werden. Wat de dichtheid van uitzaaiïng betreft zijn er groote verschillen. Niet alleen tusschen de onderscheidene gevallen, maar ook bij één en hetzelfde geval wisselt dit soms van orgaan tot orgaan. Zoo vindt men meestal de uitgebreidste uitzaaiïng in lever en milt, welke organen altijd zijn aangetast. Dit geldt vooral voor de milt. Het tuberculeuse proces is in dit orgaan meestal zoo uitgebreid, dat het in enkele gevallen als een secundaire oorsprongshaard werd opgevat. Sterk tuberculeus aangetast zijn meestal ook de lymphklieren. Behalve volkomen verkaasde en soms verweekte klieren vindt men ook de bovenbeschreven haardvormige afwijkingen. Soms is slechts één kliergroep aangetast, meestal echter meerdere kliergroepen, terwijl er zelfs gevallen zijn, waarbij practisch alle lymphklieren aangedaan waren. Merkwaardig is, dat de uitzaaiïng in de nieren meestal minder dicht is en dat in ongeveer 50 % van de gevallen de nieren zelfs in het geheel geen afwijkingen toonen. Ook in de longen kan de intensiteit van het tuberculeuse proces sterk wisselen. Nu eens vindt men dicht opeen staande haardjes, dan weer ziet men er slechts weinige, terwijl er ook gevallen bekend zijn, waarbij in de longen geen afwijkingen werden gevonden. F i s c h e r vermeldt een geval, waarbij de uitzaaiïng dusdanig willekeurig voorkwam, dat één nier en één long vrij bleven, terwijl de andere nier en long wèl de haardvormige afwijkingen toonden. Ook naar

andere weefsels kunnen de tuberkelbacillen verslept worden, zoo bijvoorbeeld naar pancreas, epiglottis en trachea (v o n W y s z), pleura (E s s e r, K ü n s c h, v o n W y s z), peritoneum (H e g l e r, K ü n s c h, S i e g m u n d) en pericardium (V e l t e n e n F a t u m, v o n W y s z e n M a t i s s e c k). Ook tuberculeuse darmzweeren vindt men vele malen beschreven. Het blijft dan meestal de vraag of deze darmzweeren als porte d'entrée van de tuberkelbacillen of als haematogene metastases zijn op te vatten. Als groote uitzondering vermelden R e i c h e e n L e i b o w i t z ieder een geval met een tuberculeusen necrosehaard in de hartspier. In het geval van R e i c h e bereikte deze haard de grootte van een boon en werd zelfs opgevat als een secundairen uitzaaiingshaard. In het beenmerg schijnen de haardjes alleen bij microscopisch onderzoek aan het licht te komen. Helaas is het beenmerg in lang niet alle gevallen nauwkeurig onderzocht. Toch krijgt men, voor zoover een beoordeeling mogelijk is, den indruk, dat het beenmerg dikwijls door het tuberculeuse proces moet zijn aangetast. Er is echter ook een enkel geval waarbij uitdrukkelijk vermeld wordt, dat het beenmerg deze haardvormige afwijkingen niet toonde. Bijzonder opvallend is het, dat er niet één geval bekend is, waarbij uitzaaiingen in hersenen of hersenvliezen zijn gevonden.

Over het geheel genomen kan gezegd worden, dat de uitgebreidheid en de intensiteit van de uitzaaiing geringer is dan bij miliaire tuberculose en dat milt, lever, en bepaalde lymphkliergroepen verreweg het regelmatigst zijn aangetast. Het meest kenmerkende beeld vindt men echter bij het histologisch onderzoek. De macroscopisch zichtbare, haardvormige afwijkingen blijken te bestaan uit necrotisch weefsel, terwijl in de omgeving hiervan de voor tuberculose kenmerkende reactieve veranderingen ontbreken. De necrotische haarden zijn vaag begrensd en gaan zonder scherpe grens in het normale weefsel over. Soms zijn ze omgeven door een zoom van lymphocyten. Epitheloïde cellen, reuscellen van L a n g h a n s, fibroplasten of vorming van bindweefselvezels ziet men doorgaans niet. Ook het necrotische weefsel herinnert over het geheel niet aan tuberculeuse kaas. Het mist het homogene karakter hiervan en is vaak korrelig of draderig door het uitzweeten van fibrine. Vaak bevat het necrotische materiaal veel kernkruimels van te gronde gegane pycnotische kernen; ook fibrineuse exsudatie en oedemateuse doordrenking in of om de necrose vindt men herhaaldelijk beschreven. Soms kan men, vooral met vezelkleuringen (M a t i s s e c k), de oorspronkelijke structuren nog duidelijk herkennen. Ook leucocytaire doordrenking van het necrotische weefsel, vooral van de randen er van, treft men wel eens aan. In het geval van L e d e r e r was deze leucocytaire doordrenking van de haardjes in de nieren in zoo groote mate voorhanden, dat er gelijkenis ontstond met abscesjes. Hyperaemie van de omgeving, die ook bij macroscopisch onderzoek zichtbaar kan zijn, kan deze gelijkenis nog vergrooten. Op den voorgrond staat dus, dat men het

voor tuberculose bekende granulatieweefsel niet aantreft, zoodat men, wat dit betreft, van een a-reactief proces kan spreken. Dit begrip is afkomstig van Siegmund, die den naam „a-reactieve gegeneraliseerde tuberculose” heeft ingevoerd. Men denkt eigenlijk nauwelijks aan tuberculose, totdat de Ziehl-Neelsen-kleuring aantoont, dat de haardjes stampvol zitten met tuberkelbacillen. Dikwijls is reeds bij macroscopische beschouwing van de Ziehl-Neelsen-paerparaten het groote aantal tuberkelbacillen zichtbaar in den vorm van roode plekjes. De tuberkelbacillen liggen diffuus door de haarden verspreid; ook in de lymphspleten kan men ze aantreffen, terwijl in het geval van Lederer in de milt ook buiten de necrotische haarden veel bacillen te zien waren. Dit groote aantal tuberkelbacillen is dermate opvallend en zóó regelmatig weerkerend, dat we het ongetwijfeld als een kenmerkende eigenschap van sepsis tuberculosa acutissima kunnen beschouwen.

Al ontbreekt dus meestal tuberculeus granulatieweefsel, toch dient vermeld te worden, dat er een enkele keer aan de randen van de haarden reactieve processen zichtbaar kunnen zijn, die herinneren aan tuberculose, zij het ook in geringe mate. Een smalle zoom van epitheloide cellen aan de peripherie van de haarden is door verschillende onderzoekers beschreven (Holzer en Friedemann, Hegler, von Wysz, Matisseck en anderen). Von Wysz bijvoorbeeld deelt van zijn vierde geval mede, dat de haarden door een smalle zoom tuberculeus granulatieweefsel zijn omgeven, en van zijn vijfde geval, dat de milt- en leverhaarden aan de randen epitheloide cellen toonen, terwijl er in de lever zelfs enkele epitheloide cellen tuberkels zichtbaar waren. Hegler beschrijft verkaasde, oudere haarden in de long en epitheloide-cellen tuberkels in de lever. Renen nam in de hilusklier typische tuberkels waar. Er zijn dus een aantal gevallen waarbij het histologische beeld door eenige reactie in de omgeving van de necrotische haarden aan een tuberculeus proces doet denken, maar dit is niet dikwijls het geval en meestal ontstaat deze gelijkenis slechts door woekering van epitheloide cellen, terwijl reuscellen van Langers slechts zelden gevonden worden en vezelvorming in of om de haarden zoo goed als steeds ontbreekt. Slechts Holzer en Friedemann vermelden, dat bij hun geval om de haarden in lever en milt een geringe vezelvorming voorkwam. Zij veronderstellen dat het tuberculeuse proces in deze organen het oudste is en dat van hieruit de algemeene uitzaaiing heeft plaats gehad. Friedemann spreekt dan ook van „primaire tuberculose van de reticulo-endotheliale organen”. In het derde geval van Matisseck, waarbij de tuberculeuse sepsis gecombineerd voorkwam met chronische myeloide leucaemie, waren de necrotische haardjes in het beenmerg omgeven door epitheloide cellen, gelegen in een fijn netwerk van vezeltjes. Deze haardvormige scleroseeringen komen echter volgens Matisseck, zooals Apitz aangetoond heeft, ook bij ongecompliceerde

myelosen voor en zijn dan ook volgens hem niet als een specifieke weefsel-reactie op te vatten. Dikwijls vindt men ook om de haarden van een bepaald orgaan, bijvoorbeeld de lever, een aanduiding van epitheloide cellen, terwijl in andere organen elke reactie om de haarden ontbreekt. Behalve deze enkele gevallen, waarbij om de haarden een aan tuberculose herinnerend granulatie-weefsel gevonden werd, zijn er ook nog gevallen waarbij andere reactieve processen om de haarden zijn beschreven. *M a t i s s e c k* nam in de omgeving van de milthaarden in zijn eerste geval groote, protoplasmarijke, blazige cellen waar, met meestal randstandige, chromatinearme, ronde, tot spoelvormige kernen, die er als reticulumcellen uitzagen. Ze herinnerden aan typhuscellen, toonden ook phagocytose van kernen en kernkruimels. Ook in de lever waren deze reticulumcellen zichtbaar. Met zilverkleuring was in zijn tweede geval te zien, dat de oorspronkelijke structuren van de necrosehaarden in de lever niet onderbroken waren. Ze waren echter niet zoo duidelijk zichtbaar als in de omgeving. Peripheer waren de haarden omzoomd door een breede wal van leucaemische cellen, terwijl meer naar het centrum van de haarden toe een laagje van epitheloide cellen te zien was.

S i e g m u n d beschrijft in zijn zesde geval om de necrotische haarden in de milt hier en daar groote, chromatinerijke cellen, meestal langgerekt, soms eigenaardig ingeknikt. In dit geval werd in de sinussen van de lymphklieren een sterke catarrh aangetroffen. Ook *E s s e r* heeft op de sterke zwelling van de sinussendotheliën gewezen. Een bijzondere plaats nemen de waarnemingen van *S i e g m u n d* bij zijn 8e en 9e geval in. In de omgeving van de tuberkelbacillen bevattende, necrotische haarden waren hier celproliferaties zichtbaar, die een zekere overeenkomst toonden met het granulatie-weefsel van lymphogranuloom. *S i e g m u n d* zag namelijk groote, chromatinerijke, histiocytaire cellen, vaak met bizarren vorm, sterke polymorphie en een dichte kern. In het 9e geval waren dergelijke proliferaties ook in de lymphbanen van de lever en langs de bloedvaten zichtbaar. Van typisch lymphogranulomateus granulatiweefsel onderscheidden zich deze veranderingen echter door het ontbreken van eosinophile leucocyten, lymphocyten en plasmacellen en door de groote, gezwollen reticulumcellen. Een geval, dat hiermede groote overeenkomst vertoont, is beschreven door *D i e t r i c h* onder den titel: „Ueber postleukämische Lymphogranulomatose”. Ik heb dit geval opzettelijk niet bij de casuïstiek van de sepsis tuberculosa acutissima ingedeeld, omdat men hier in het grensgebied van de zoogenaamde „atypische lymphogranulomatose” terecht komt, dat een onderwerp op zichzelf is. Het betrof hier een 28-jarige patiënte, die gedurende $1\frac{1}{2}$ jaar lijdende was aan chronische myeloide leucaemie, waarvoor ze bestraald werd. (Leucocyten 128.000 met 30 % myelocyten). Den laatsten tijd voor den dood ontwikkelde zich een hoog koortsende ziekte met koude rillingen. Het aantal leucocyten

was gedaald tot 3900. Er werd clinisch aan typhus gedacht. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek vond men in longen, lever, milt, lymphklieren en op de darmserosa haardjes, die bij microscopisch onderzoek uit necrotisch weefsel bleken te bestaan, waarin volgens Much en Ziehl-Neelsen kleurbare staafjes te zien waren. Om deze necrotische haarden was een sterk polymorph granulatiweefsel gelegen, bestaande uit fibroplasten, mono- en polynucleaire cellen, eosinofielen, plasmacellen en op reuscellen van Sternberg gelijkende elementen. Of men in dergelijke gevallen te doen heeft met een echt, acuut verlopend lymphogranuloom, gecombineerd met tuberculose, of alleen met een tuberculeus proces, is zeer moeilijk uit te maken. Siegmund is de meening toegedaan, dat dergelijke processen geen overgangen naar lymphogranuloom voorstellen, maar op te vatten zijn als resorptie en organisatieprocessen aan de randen van het necrotische weefsel.

In het 8e geval van von Wysz is er ook sprake van lymphogranuloom. Hier schijnt deze diagnose al langen tijd vóór den dood gesteld te zijn en dit geval kan dus wel opgevat worden als een voorbeeld van combinatie van lymphogranuloom met sepsis tuberculosa acutissima.

Behalve door het algeheele ontbreken of slechts spaarzaam aanwezig zijn van tuberculeus granulatiweefsel om de necrotische haarden, én door het groote aantal bacillen, onderscheidt sepsis tuberculosa acutissima zich ook nog in een ander opzicht van miliaire tuberculose. Men heeft namelijk vaak de grootste moeite om een uitgangspunt van de haematogene uitzaaiing te vinden. Een duidelijke uitzaaiingshaard, zooals die bij miliaire tuberculose gevonden kan worden, bijvoorbeeld in den vorm van een aandoening van den ductus thoracicus, of van een venenwandtuberkel is nog in geen enkel geval van tuberculeuse sepsis waargenomen. In vele gevallen heeft men zelfs de grootste moeite om uit te maken, waar de porte d'entrée van de tuberculeuse infectie is gezeteld. Verscheidene onderzoekers vonden, ondanks nauwkeurig zoeken, in het geheel geen duidelijk punt van uitgang (Esser, Lederer, Holzer-Friedemann, 9e geval van Siegmund, 4e geval van von Wysz, 2e en 3e geval van Matisseck). Vele gevallen toonden versche tuberculeuse veranderingen van longen of darmen, die dan als porte d'entrée van de tuberculeuse infectie en eveneens als uitgangspunt van de haematogene uitzaaiing konden worden beschouwd, terwijl oude tuberculeuse processen ontbraken. Deze waarnemingen hebben er toe geleid, dat men sepsis tuberculosa acutissima is gaan beschouwen als een vorm van tuberculeuse uitzaaiing, die voorkomt dadelijk in aansluiting aan een primaire infectie bij een ouder individu, dat van te voren nog niet in aanraking is geweest met de tuberkelbacil. Een versch primair affect in de longen vonden Fischer-Gosau en ook Siegmund in zijn 7e geval. Siegmund beschrijft hierbij een sterke uitbreiding van den primairen longhaard in den

vorm van een verkazende pneumonie. In het eerste geval, dat Siegmund vermeldt, werd een tuberculeus ulcus in een bronchus als de primaire haard opgevat. Fischer, Balint, Dugge, Eckel, Steinbrinck, Siegmund (2e en 3e geval) en Matisseck (eerste geval) beschreven in hun gevallen darmzweeren. In vele van deze gevallen waren er tuberculeuse klieren in het mesenterium, zoodat de veronderstelling, dat de darm de ingangspoort voor de tuberkelbacillen is, voor de hand ligt.

Indien er geen haarden in longen of darmen werden gevonden, werd vaak de porte d'entrée gezocht in het gebied, waar het grootste pakket tuberculeuse klieren werd aangetroffen. Zoo werden er in de gevallen van Scholz, Reiche, Rennén, von Wysz (5e geval), Veltén-Fatum en Künsch tuberculeus aangetaste bronchiale klieren gevonden, die er op wijzen, dat de primaire infectie in de longen moet zijn gezeteld en die tevens in aanmerking komen als uitgangspunt van de haematogene uitzaaiing. Zoo vonden verder Jakobowicz en Hegler (2e geval) een uitgebreide verkazing van de mesenteriale klieren, waarin zij aanleiding vonden om aan enterale infectie te denken. Siegmund veronderstelde in zijn 5e geval, dat de tonsil de porte d'entrée was van de tuberculeuse infectie, op grond van de sterk tuberculeus aangedane halsklieren. In zijn 4e geval kon de primaire haard, in den vorm van een groot ulcus, met zekerheid in de tonsil worden aangetoond. Von Wysz (4e geval) en Hegler (1e geval) vonden eveneens uitgebreide halskliertuberculose. Tuberculeuse halsklieren van iets ouderen datum beschrijven Veltén-Fatum en von Wysz (1e geval). Hier werd deze diagnose gesteld vóór het uitbreken van de tuberculeuse sepsis.

Uit de tot dusver opgesomde waarnemingen blijkt, dat de porte d'entrée vrij vaak in den tractus digestivus werd gevonden. Zelfs zijn er nog twee gevallen, waarin een maagzweer als de plaats voor de primaire infectie in aanmerking kwam (Dugge, Siegmund). Hoewel in het algemeen dus de porte d'entrée van de infectie op zeer verschillende plaatsen kan voorkomen, hebben al deze gevallen toch één gemeenschappelijk kenmerk, en wel dat oude tuberculeuse processen meestal ontbreken. Vooral onder invloed van Siegmund is men dit ontbreken van oude tuberculeuse veranderingen als een bijzonder kenmerk van sepsis tuberculosa acutissima gaan beschouwen. Gaat men echter de gevallen uit de litteratuur nauwkeurig na, dan blijkt, dat er toch ook vele uitzonderingen op dezen regel bestaan. Zoo vond Nasse in zijn geval een oude verkalkte longhaard; Harbitz vermeldt verkalkte halsklieren; Balint en Roth oude genezen tuberculeuse processen in de longtoppen. Fischer-Gosau vonden een verkalkt primair affect in het ileum en Krasso-Nothnagel een afgekapselde verkaasde okselklier. Ook Siegmund zelf nam in zijn 8e geval een oude verkalkte longhaard

waar. Zelfs vermeldt v o n W y s z twee gevallen, waarbij een weinig actieve, chronische longtuberculose werd aangetroffen, maar zegt er nadrukkelijk bij, dat in beide gevallen het accent gelegd moet worden op „weinig actief”.

Hoewel er bij sepsis tuberculosa acutissima dus in verreweg het grootste aantal van de bekende gevallen geen oude tuberculeuse processen worden gevonden, bewijst deze opsomming toch, dat dit zeker geen algemeene regel is.

HOOFDSTUK III

Beschrijving van de zelf waargenomen gevallen

Thans volgt de beschrijving van de door ons zelf waargenomen gevallen, die aanleiding waren tot het instellen van dit onderzoek. Wij waren zoo gelukkig in betrekkelijk korten tijd ons materiaal bijeen te krijgen, zoodat onze aandacht op dit punt gescherpt was en wij dus in staat waren de volledige gegevens, die noodig waren, te verzamelen. In twee der gevallen konden wij dan ook het type van den tuberkelbacil identificeren. Bovendien heeft het toeval ons gediend, door ons types met uiteenlopende bloedbeelden in handen te spelen.

Wij zullen in dit hoofdstuk ons beperken tot de uitvoerige beschrijving van de verschillende gevallen afzonderlijk. Aan de bespreking van elk der gevallen wordt een epicrise toegevoegd. De samenvattende beschouwing van het geheel wordt echter in de volgende hoofdstukken gegeven.

Geval I (S. 4815).

Voorgeschiedenis: Deze 45-jarige man was reeds geruimen tijd sukkelende geweest. Volgens de door den huisarts verkregen gegevens ontstond er circa 3 maanden voor opname een ontsteking van de buikhuid. Het geleek op een phlegmone. Met Priesnitzomslagen genas het proces vrij spoedig op een kleine rest na, die zeer hardnekkig bleek te zijn. Ook dit proces verbeterde echter langzamerhand onder invloed van salicyl-zwavelzalf. De patiënt, die eerst vrij hoge temperaturen had, was na een paar weken weer zoo ver hersteld, dat hij langzamerhand gemobiliseerd kon worden en zijn werk zou hervatten. Zoover kwam het echter niet. De temperatuur begon opnieuw op te loopen. Ook meende de behandelende geneesheer nu in de miltstreek een weeke tumor te voelen. Een en ander was voor hem reden om een spoedige opname in de Interne Afdeeling van het Academisch Ziekenhuis (Prof. Dr. L. Polak Daniëls) te Groningen aan te vragen. Op 12 Juli 1937 werd de patiënt opgenomen. Hij vertelde zelf nog dat hij enkele weken geleden een pijnlijke zwelling aan linker knie en enkel heeft gehad. De huid was rood en gespannen. Tegelijkertijd had hij in het linker been heftige pijnen gehad, die aan den binnenkant van het bovenbeen omhoog trokken. De eetlust en de slaap zijn slecht. Hij is sedert het voorjaar vermagerd, voelt zich moe en lusteloos en heeft de laatste tijd vaak een licht gevoel in het hoofd en last van duizeligheid. Van vroegere ziekten valt alleen te melden, dat hij 3 jaar geleden een toeval gehad heeft, waarna hij een heele tijd ziek is geweest. De familieaanamnese levert geen bijzonderheden op.

Status praesens. De patiënt is een magere, traag reagerende man, die een zeer zieken indruk maakt. De huid van den romp voelt vochtig en warm aan, de voeten daarentegen zijn koud en klam. Op den rug ziet men enkele litteekens van een genezen pyodermie. Van de vroeger doorgemaakte dermatitis zijn de overblijfselen te zien in den vorm van een naars-roode verkleuring en littekenachtige verandering van de huid van den linker onderbuik en de linker lies. De epidermis is overal gaaf. In oksels en liezen zijn enkele lymphoompjes te voelen. De slijmvliezen zijn matig geïnjecteerd. De pols is regulair, behoorlijk gevuld, met een frequentie van 110 per minuut. De temperatuur bedraagt 39° C. Tensie 140/90. Respiratie-

frequentie 22 per minuut. De tonsillen zijn niet vergroot, het pharynxslimvlies heeft een normaal aspect, de pharynxbogen worden goed en symmetrisch opgetrokken. Het gebit maakt een behoorlijken indruk. Het onderzoek van zintuigen, hoofd en hals levert geen bijzonderheden op. Bij percussie en auscultatie worden aan hart en longen geen afwijkingen gevonden. De buik is niet opgezet, beweegt goed bij de respiratie. In den bovenbuik aan den linker kant is een vrij vaste tumor te voelen, die 2 tot 3 vingerbreed onder den ribbenboog uitkomt en met de ademhaling beweegt. De lever is even palpabel en een weinig pijnlijk. Er is beiderzijds in de lieskanalen een wijde breukpoort. Het onderzoek van de genitaliën en extremiteiten brengt geen bijzonderheden aan het licht. De urine bevat een spoor albumen, de urobilinereactie is positief, het sediment toont geen afwijkingen. De benzidinereactie van de faeces is negatief. De bloedbezinking bedraagt na 1 uur 91 m.m.

Het bloedbeeld toont sterke veranderingen: Hb64%; erythrocyten 2.400.000; K.I. 1,4; leucocyten 1800; staafkernigen 6; segmentkernigen 22; lymphocyten 72. De leucocyten zijn toxisch gekorrelt.

Het *clinische* beloop van de ziekte is als volgt:

De patiënt voelt zich de eerste dagen vrij goed, de temperatuur daalt tot ongeveer normale waarden, om echter vervolgens weer langzamerhand te stijgen tot hooge koorts welke een remitterend karakter toont en schommelt tusschen 39 en 41° C. Deze koorts blijft ononderbroken bestaan tot den dood van den patiënt op 6 Augustus. Een oorzaak voor deze temperatuursverhoging wordt niet gevonden. De bloedweek is negatief, evenals de agglutinatiereactie's op typhus, paratyphus en de ziekte van Bang. Een van het weinige sputum gemaakte kweek op den voedingsbodem van Hohn levert al evenmin resultaten op. De Wassermann-reactie is negatief. De reactie van Pirquet is zwak positief.

In een op 17 Juli verrichte sternumpunctie vindt men celarm merg met een zeer klein aantal erythroblasten en granulocyten, benevens een relatieve vermeerdering van de reticulocellen en lymphocyten. Enkele segmentkernigen en staafkernigen toonen een toxische korreling. Slechts sporadisch treft men een myeloblast of promyelocyt aan.

Het bloedbeeld wijzigt zich voortdurend in ongunstiger zin, ondanks een op deze bloedafwijkingen gerichte therapie met pernaemon injectie's en toediening van pentnucleotide.

19 Juli. Hb. 64%; erythrocyten 2.400.000; K.I. 1,4; leucocyten 2300; thromboeyten 54000; reticulocyten 52‰.

Er treedt een neusbloeding op. Palpatie in de miltstreek is pijnlijk.

22 Juli. Hb. 57%; erythrocyten 3.040.000; K.I. $\pm$ 1; leucocyten 2700.

23 Juli. Niettegenstaande de voortdurend zeer hooge koorts voelt de patiënt zich vrij goed. De pijnlijkheid in de miltstreek is afgenomen.

Op 26 Juli krijgt patiënt tot driemaal toe een koude rilling. Een bloedcultuur is wederom negatief.

27 Juli. Hb. 67%; erythrocyten 3.360.000; leucocyten 2700; eosinophielen 1, staafkernigen 12; segmentkernigen 25; lymphocyten 57. Toxische korreling van de leucocyten. Reticulocyten 5—6‰. Thromboeyten 27.000.

Op 28 Juli is het aantal leucocyten verder afgenomen, het bedraagt 1300.

30 Juli. De patiënt maakt nu een zeer zieken indruk, is somnolent en dikwijls in de war. Het aantal leucocyten is gedaald tot 1000. De huid en de sclerae zijn nu duidelijk icterisch verkleurd. De reactie van Hijmans van den Bergh is direct positief; quantitatief 8.6 eenheden. De keel toont bij inspectie geen afwijkingen. Bij auscultatie hoort men enkele bronchitische geruischen over de longen. De pols is frequent. Het abdomen is sterk opgezet. De lever is even palpabel. De milt is niet meer te voelen, lijkt bij percussie nog wel vergroot.

Op 31 Juli krijgt de patiënt een bloedtransfusie. Het aantal leucocyten is nog voortdurend dalende, het bedraagt op 4 Augustus 300. De icterus is duidelijk toegenomen. De respiratie is zeer frequent. De temperatuur is 40° C. De patiënt is nu totaal in de war en succombeert in den morgen van den 6den Augustus.

Het is duidelijk, dat er hier sprake is van een ernstige bloedziekte. De voortdurende, practisch niet te beïnvloeden anaemie, eerst van een hyperchromoos karakter, later met een kleurindex van $\pm$ 1, voorts de steeds toeneemende extreme leucopenie en het verminderd aantal trombocyten, deed den

clinicus de diagnose stellen: „panmyelophthisis”. De later door den huis-medicus verstrekte gegevens over de gebruikte medicamenten brachten aan het licht, dat aan den patiënt circa 10 tabletten allonal en 1 buisje prontosiltabletten waren toegediend. Het is moeilijk om achteraf uit te maken of deze geneesmiddelen, die onder bepaalde omstandigheden een bloedbeschadiging kunnen verwekken, ook hier op een dergelijke manier gewerkt zouden hebben. In elk geval mag aangenomen worden, dat zij het proces niet gunstig zullen hebben beïnvloed.

Pathologisch-Anatomisch onderzoek : De belangrijkste gegevens uit het obductieprotocol zijn de volgende :

Het is een normaal gebouwde man in matigen voedingstoestand. Er is een duidelijke icterische verkleuring van huid en sclerae. De huid van de linker onderbuik is livide blauw verkleurd en iets vlekkelig. Het weinige onderhuidse vet is okergeel getint. De spieren zijn donkerrood en transparant. Het omentum is vetarm en ligt over de darmen uitgespreid. De darmlijnen zijn door gasvorming opgezet, de serosa is overal glad en glanzend. De appendix in gaaf. De vrije buikholte bevat geen vocht. De lever reikt één handbreed onder den ribbehoog. De milt is even zichtbaar. Het diaphragma staat links tot de 5e rib, rechts tot de 4e intercostaalruimte. Het sternum bevat op doorsnede grauw, fletsrood merg. De longen zijn matig geretraheerd, ze zijn nergens met den borstwand vergroeid. In de rechter pleuraholte bevindt zich circa 50 c.m.³ iets troebel vocht, de linker pleuraholte is leeg. Het hartzakje bevat een normale hoeveelheid helder geel vocht. Het pericard is glad en glanzend. Het hart weegt 305 gram. De beide ventrikels zijn een weinig gedilateerd. Overigens worden er geen afwijkingen aan waargenomen. De tonsillen zijn klein en gaaf. Pharynx en oesophagus hebben een gaaf slijmvlies. Larynx en trachea bevatten eenig bloederig slijm. Aan den hals bevinden zich geen gezwollen lymfheklieren. De pleura van den onderkwab der linker long is met dunne fibrineflarden bedekt, overigens is de pleura glad en glanzend. Het sneevlak van de bovenkwabben is glad en fluweelig, in de onderkwabben, vooral aan den rechter kant, bevinden zich fletsroode haarden van een duidelijk korrelig karakter, welke bij druk broos en eigenaardig droog blijken te zijn. Aan den hilus van de rechter long ligt een duivenegroote, donkerroode, vochtige lymfheklie. Teekenen van oude tuberculeuse processen zijn er niet.

De milt is beduidend groter dan normaal. Het gewicht bedraagt 395 gram. De oppervlakte toont talrijke speldeknoop- tot luciferskopgrote zwavelgele, ronde haardjes en vele wit gekleurde beslagen. Het sneevlak is donkerrood en bezaaid met dezelfde haardjes als aan de oppervlakte te zien zijn. De meeste van deze haardjes puilen duidelijk boven de oppervlakte uit. De uitzaaïng gelijkt op die bij miliaire tuberculose (fig. 1). De consistentie van de milt is tamelijk week, de breekbaarheid zeer groot. Er is weinig moes af te strijken. De vena cava inferior en de bekken- en beenvenen bevatten vloeibaar bloed. De bijnieren hebben een normaal aspect.

De nieren zijn vergroot, wegen tezamen 585 gram. De oppervlakte is glad. De schors is troebel bleek, verbreed en puilt boven het merg uit. Er zijn geen haardjes. De pvela en urteren toonen geen afwijkingen. De maag is niet uitgezet. Het slijmvlies is, evenals dat van het duodenum, gaaf. Het pancreas is volkomen normaal. Enkele klieren bij den pancreaskop en bij den leverhilus zijn duivenegroote, week, bleekgrauw op doorsnede en doorzaaid met kleine, gele knobbelities. De mesenteriale en retroperitoneale klieren zijn zonder de minste afwijkingen. De aorta abdominalis toont matige sclerotische veranderingen.

De lever is veel groter dan normaal, weegt 2575 gram. Het oppervlak is aan de geheele voor- en bovenzijde bedekt met een dun laagje fibrine. Onder de kapsel en op het gelig bruin oetinte sneevlak zijn zeer talrijke gele puntjes zichtbaar, juist als in de milt, maar iets kleiner (fig. 2 en 3). De galblaas is zonder afwijkingen, evenals de urineblaas en de genitaliën. De darmen bevatten vrij veel faeces. Op 30 c.m. boven de ileocecaalklep bevindt zich in het ileum een iets dunne plek, ter grootte van een cent. De rand van deze plek is grillig gevormd en donker gekleurd. Een ulcus is het niet. Overigens is het darm-slijmvlies geheel gaaf. Schedelobductie levert geen bijzonderheden op. Het beenmerg van

het linker femur is gedeeltelijk grauwrood, gedeeltelijk meer donkerrood, sterk doorbloed. Het laat zich gemakkelijk in een samenhangende streng uitnemen. Het linker kniegewricht is geheel en al gaaf.

Histologisch onderzoek. Van stukjes van alle organen werden coupes vervaardigd en gekleurd met haematoxyline-eosine en volgens Ziehl-Neelsen, van Gieson en Weigert.

Longen: In coupes van de onderkwabben zijn al de alveoli met oedeemvocht gevuld, waarin veel coecen te zien zijn. Ontstekingsexsudatie is er zoo goed als niet. Men ziet een enkel klein necrotisch haardje, onscherp tegen het omgevende weefsel afstekend. Het longweefsel toont sterke autolyse. In coupes uit de bovenkwabben worden geen afwijkingen gevonden.

Milt: De kapsel heeft een normaal aspect. De trabekels zijn smal en klein in aantal. Lymphoid weefsel is er slechts weinig. De pulpa is sterk doorbloed en bevat zeer vele wijde veneuse sinussen. Willekeurig in de pulpa verspreid vindt men vele grootere en kleinere, met haematoxyline-eosine rose gekleurde necrotische haarden, welke uit een sterk doorbloede, korrelige massa bestaan, waarin nog kernen van enkele oorspronkelijke mesenchymale elementen te herkennen zijn. Het necrotische weefsel bevat vrij veel kernruimels van gedegeneerde cellen. In op fibrine gekleurde coupes ziet men in de necrotische haarden enkele fibrinedraadjes. Deze haarden gaan betrekkelijk geleidelijk in de omgevende pulpa over, aan de peripherie vindt men totaal geen reactie (fig. 4). Ook vorming van collage vezels in of om de haarden ontbreekt ten eenenmale. Met de kleuring volgens Ziehl-Neelsen ziet men in de haarden groote hoeveelheden duidelijk afstekende tuberkelbacillen.

Lever: Coupes van dit orgaan toonen zeer vele soortgelijke necrotische haarden als voor de milt beschreven zijn. Het eenige verschil is, dat men soms aan de peripherie een smal lymphocytenzompje ziet en nu en dan een enkele reuscel van Langhans. Epitheloide cellen en vezelvorming ontbreken ook hier volkomen (fig. 5 en 6). De haarden bevatten weer zeer veel tuberkelbacillen (fig. 7). Het omgevende leverparenchym toont sterke stuwung. De kapsel is met fibrineflardjes bedekt.

Lympheklieren: In coupes uit de klieren in de buurt van den pancreaskop en den leverhilus ziet men breede, licht rose gekleurde strengen, welke bij grootere vergroting blijken te bestaan uit sterk gezwollen cellen met een betrekkelijk kleine, ronde, chromatine-arme kern. Soms ziet men ook twee kernen in één cel. Vele van deze cellen verkeerden in een toestand van degeneratie. In het centrum der strengen ziet men zoo nu en dan beginnende necrose, waaromheen men enkele reuscellen van Langhans ziet.

Nieren: Als eenige afwijking wordt er een sterke, troebele zwelling van het tubulus-epitheel gevonden. Hoewel er vele coupes gemaakt worden, worden nergens haardvormige afwijkingen, zooals die voor lever en milt beschreven zijn, gevonden.

Hart, pancreas en testikels toonen bij microscopisch onderzoek geen afwijkingen. Ook de hersenen zien er normaal uit, met name is er geen spoor van meningitis.

Beenmerg: Dit is matig celrijk en over het geheel sterk doorbloed. Slechts sporadisch vindt men een rijpe leucocyt. Hier en daar ziet men een enkel licht gekleurd, iets necrotisch haardje, zonder reactie in de omgeving (fig. 8).

Darm: Een coupe uit de bovenomschreven dunne plek in het ileum laat een sterke autolyse van het epitheel zien. Ulceratie is er echter niet.

De *pathologisch-anatomische diagnoses* luiden:

(Agranulocytosis).

Sepsis tuberculosa acutissima.

Pleuritis et perihepatitis fibrinosa.

Epicrise: Het betreft dus een 45-jarigen man, die enkele maanden voor de opname in het ziekenhuis behandeld werd voor een ontstekingsproces van den buikwand. Aanvankelijk genas dit proces voorspoedig, maar nadat de patiënt enkele weken koortsvrij was geweest, liep de temperatuur weer op en werd de patiënt op de Interne Afdeling opgenomen. Er werden belangrijke bloedafwijkingen gevonden, die in volgende tabel samengevat zijn:

Overzicht van de bloedveranderingen van geval I.

	Hb.	E.	K.I.	L.	Eo.	Stk.	Segm.	Ly.	Thromb.
12 Juli	64 %	2.4 mill.	1.4	1800	—	6	22	72	54000
19 "	64 %	2.4 mill.	1.4	2300					
22 "	57 %	3 mill.	± 1	2700					
27 "	67 %	3.3 mill.	± 1	1900	1	12	25	57	
diathese haem.	5 0/00 reticulocyten			300					
Sternumpunctaat :									
Celarm merg. Enkele myeloblasten en promyelocyten : zeer weinig rijpe leucocyten en relatieve vermeerdering van reticulumcellen.									

Clinische diagnose: aplastische anaemie.

De sterke anaemie, de steeds toenemende granulocytopenie en de daling van het aantal thrombocyten, te zamen met het celarme beenmerg deden de diagnose stellen: panmyelophthisis. Het septische ziektebeeld, dat de patiënt tijdens de opname toonde, werd of als oorzaak, of als gevolg hiervan opgevat. De bloedcultures waren bij herhaling negatief. De milt was aanvankelijk duidelijk palpabel, maar werd in het beloop van de ziekte kleiner. Gedurende de laatste dagen ontstond icterus. De patiënt succombeerde na een verplegingsduur van circa 3½ week.

Bij de obductie werden er in de sterk vergroote milt (395 gr.) en lever (2600 gr.) en in enkele gezwollen klieren aan den leverhilus talrijke, tot luciferskopgroote, gele hardjes gevonden (fig. 1, 2 en 3). Het beenmerg was doorbloed, doch niet hyperplastisch. In de overige organen werden geen afwijkingen waargenomen.

Bij microscopisch onderzoek bleken de hardjes in lever, milt en klieren te bestaan uit een sterk doorbloede, wisselend korrelige, necrotische massa met zeer weinig of geen reactie in de omgeving (fig. 4, 5 en 6). Slechts sporadisch vond men in lever of lymfheklieren een enkele reuscel van L a n g h a n s. Epitheloide cellen of vezelvorming ontbraken volkomen. Verder toonden de klieren een zeer duidelijke zoogenaamde grootcellige hyperplasie. Het matig celrijke, relatief veel reticulumcellen bevattende beenmerg bevatte kleine necroses en bloedinkjes (fig. 8). In de necrotische harden waren zeer gemakkelijk talrijke tuberkelbacillen aan te toonen (fig. 7). Oude tuberculeuse processen werden nergens gevonden.

Geval II (S. 6061).

Voorgeschiedenis : Deze 47-jarigen man bezoekt op 18 October 1940 de polielinie van de Interne Afdeling (waarnemend hoofd Dr. J. Mulder) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Hij brengt een brief van zijn huisarts mede, waarin vermeld staat, dat hij in Februari 1940 in behandeling is gekomen voor anaemie. Na toediening van ferrum reductum was het haemoglobinegehalte aanvankelijk tot 67 Sahli gestegen. Daarna was het echter weer gedaald en had het een waarde bereikt tot beneden 40 Sahli. Gedurende eenige weken was de patiënt toen ingespoten met campolon, 1 maal per week 5 c.c. Deze therapie had echter evenmin succes gehad, zoodat tot specialistisch onderzoek besloten was. De patiënt zelf vertelt, dat hij bleek is geworden en last van duizeligheid heeft gekregen na enkele niersteenaanvallen. Gedurende ongeveer negen dagen heeft hij, vooral 's nachts, pijn aanvallen gehad. Er kwam soms bij de urinelozing wat gruis mede, waarna de pijn verminderde. Hij is den laatsten tijd gauw moe en heeft bij inspanning last van hartkloppingen. Zijn eetlust is verminderd. Tot dusver heeft hij zijn werk nog steeds kunnen doen. Hij is vroeger nooit ernstig ziek geweest. De familieaanamnese brengt geen bijzonderheden aan het licht. Hij is gehuwd en heeft 5 gezonde kinderen.

Op verzoek van den huisarts en mede met het oog op den slechten toestand van den patiënt wordt tot onmiddellijke opname in het ziekenhuis besloten (18 Oct. 1940).

Status praesens : De patiënt is een iets euphorie man in goeden voedingstoestand, die een sterk anaemischen indruk maakt. De sclerae zijn iets icterisch. In de buurt van de enkels en aan de onderbenen ziet men veel petechiën. Op de huid van rug en buik bevinden zich vele kleinere en grootere koffiekleurige vlekken, welke onregelmatig begrensd zijn. In de liezen zijn enkele kliertjes te voelen. De pols is goed gevuld, regelmatig en heeft een frequentie van 72 per minuut. De temperatuur is normaal. De tensie bedraagt 125/65. De respiratie is iets versneld. De tong is niet beslagen, toont duidelijke papillen. Het slijmvlies van de keel is normaal, de tonsillen zijn niet vergroot. Het gebit is slecht. Het onderzoek van de zintuigen levert geen bijzonderheden op. Aan den hals zijn geen lymfomen te voelen. De thorax is normaal van bouw, wordt symmetrisch bewogen. Het hart is niet vergroot, de tonen zijn zuiver. Percussie en auscultatie van de longen brengt geen afwijkingen aan het licht. De buik is soepel en goed beweeglijk. Nergens pijnlijk bij druk. Milt en lever zijn niet palpabel. Bij het onderzoek van de genitaliën en van de extremiteiten worden geen afwijkingen gevonden. De urine bevat geen albumen en reduceert niet. Het sediment toont geen afwijkingen. De benzidine reactie van de faeces is negatief. Er wordt geen vrij vet in de faeces gevonden, evenmin vetzuren.

Het bloedbeeld toont sterke afwijkingen.

Hb. 43% ; erythrocyten 1.700.000 ; K.I. 1,226 ; reticulocyten 90/100. Lichte anisocytose, poikilocytose en polychromasie. Leucocyten 2100 ; eosinofielen 3 ; segmentkernigen 17 ; monocyten 4 ; lymphocyten 76.

In een 22 Oct. verkregen sternumpunctaat vindt men vrij veel erythroblasten, enkele myelocyten en promyelocyten. Een gefractioneerd maagonderzoek geeft normale zoutzuurwaarden aan.

Clinisch beloop : 23 Oct. De patiënt heeft een lichte neusbloeding. Voelt zich goed. De temperatuur is voortdurend normaal.

24 Oct. Er wordt een bloedsuikercurve gemaakt, welke geen bijzonderheden te zien geeft. De patiënt voelt zich nog steeds goed, klaagt nergens over. Niettegenstaande de ingestelde therapie met pernaemoninjecties, een vitaminerijk dieet en toediening van vitamine B en C per os is het bloedbeeld niet in gunstigen zin te beïnvloeden. Er wordt een bloedtransfusie van 400 c.c. gegeven.

Op 31 Oct. wordt er opnieuw een sternumpunctie gedaan. Nu vindt men een toename van het aantal myeloblasten. Op een bloedtransfusie (400 c.c.) reageert patiënt met een koude rilling en een geringe temperatuursverhoging. Het aantal leucocyten blijft zeer laag. Het bedraagt op 2 November 1500. Hierbij zijn slechts 225 granulocyten.

4 Nov. Er zijn vele petechiën ontstaan, die over het geheele lichaam verspreid zijn. Bij oogspiegelingen vindt men een klein bloedinkje in de buurt van de papil van het rechter oog. Leucocyten 1400.

5 Nov. Hb. 50% ; erythrocyten 1.730.000 ; leucocyten 1700.

11 Nov. Hb. 45% ; erythrocyten 1.130.000 ; leucocyten 2000.

12 Nov. Bloedtransfusie van 400 c.c. 24 uur later treedt er een koude rilling op en een lichte temperatuursstijging. De petechiën zijn verdwenen. De milt is niet te voelen.

16 Nov. Het haemoglobinegehalte blijft laag, bedraagt 48%.

18 Nov. Opnieuw sternumpunctie: veel myeloblasten. Aan het linker bovenbeen is een klein puistje ontstaan waar etter uitkomt. In de buurt er van ziet men enkele petechiën.

19 Nov. Ook de thrombocyten zijn verminderd. Het aantal bedraagt 50.000.

21 Nov. Het puistje is genezen. De patiënt voelt zich nog steeds goed. Geen temperatuursverhoging.

26 Nov. Hb. 34%.

28 Nov. Op een bloedtransfusie van 550 c.c. volgt deze keer geen reactie.

29 Nov. Vermoedelijk onder invloed van de bloedtransfusie is het Hb. gehalte iets gestegen. Hb. 52%. Erythrocyten 2.940.000. Het aantal leucocyten is gedaald tot 1350. Hierbij zijn 50 granulocyten en 850 mononucleaire cellen. Geen onrijpe cellen. Thrombocyten 25000.

10 Dec. Het bloedbeeld toont geen verbetering: Hb. 42%; erythrocyten 2.280.000; leucocyten 1700.

Maagphoto's geven geen afwijkingen te zien. Ook de vervolgphoto's zijn normaal. De patiënt krijgt nu ook nog ferrostabiël. De algemeene toestand is nog steeds behoorlijk.

Sternumpunctie: matig celrijk merg, weinig erythroblasten, veel myeloblasten, matig veel myelocyten.

16 Dec. Hb. 45%; erythrocyten 2.200.000; reticulocyten 16‰; leucocyten 1600. Geen onrijpe elementen. Thrombocyten 22.000.

Na een bloedtransfusie van 400 c.c. op 23 Dec. krijgt de patiënt een koude rilling en ontwikkelt er zich hooge koorts van remitterend karakter en met toppen van bij de 40° C. Voordien had de patiënt geheel normale temperatuur, uitgezonderd lichte tijdelijke temperatuursstijgingen na bloedtransfusies.

24 Dec. De patiënt voelt zich nu erg ziek, heeft pijnen in de beenen. Hooge temperatuur.

Op 25 Dec. ontstaan er infiltraten en haemorrhagieën op de beenen. De infiltraten zijn pijnlijk en voelen matig vast aan.

27 Dec. Er is voortdurend een sterk onregelmatige koorts. Hb. 50%; erythrocyten 2.630.000; leucocyten 2700; staaftkernigen 7; segmentkernigen 19; lymphocyten 72; thrombocyten 32.000.

Consult van den dermatoloog; de infiltraten aan de beenen lijken het meest op erythema, maar mogelijk ook zijn het leucaemische infiltraten.

28 Dec. In een proefexcisie uit een infiltraatje vindt men groote oxydase positieve cellen (myeloblasten?).

30 Dec. Sterk remitterende koorts. Een bloedcultuur is negatief.

7 Januari. Het haemoglobinegehalte is weer flink gedaald — 33%. De koorts blijft onverminderd bestaan. Voor een bloedtransfusie van 800 c.c. wordt er een tabletje ephedrine toegediend. Er ontstaat deze keer geen koude rilling.

8 Jan. Hb. 48%.

Vanaf 9 Jan. neemt de koorts van een remitterend een meer continu karakter aan, schommelt om de 40° C.

13 Jan. Hb. 45%.

16 Jan. Hb. 43%; erythrocyten 1.830.000; K.I. 1.17; reticulocyten 10‰; leucocyten 450; 210 granulocyten; 240 mononucleaire cellen. Thrombocyten 44.000.

Op 23 Jan. neemt de koorts een sterk intermitterend karakter aan. De patiënt heeft nu dagelijks een koude rilling en voelt zich ellendig. Een bloedcultuur is wederom negatief.

Een op 29 Jan. toegediende bloedtransfusie (800 c.c.) wordt redelijk goed verdragen.

4 Febr. De temperatuur is voortdurend sterk verhoogd, schommelt nu tusschen de 39 en 40° C. De milt is niet palpabel. De huidafwijkingen zijn verdwenen.

6 Febr. Hb. 56%; leucocyten 500, waaronder 50% granulocyten, geen jeugdvormen.

8 Febr. Er is duidelijke icterus ontstaan. De reactie van Hijmans van den Bergh is positief. Quantitatief 4,3 E.

10 Febr. Hb. 45%. De patiënt is zwaar ziek, houdt hooge temperatuur.

Onder toenemende somnolentie treedt de dood in op 19 Febr.

Het stellen van een juiste diagnose leverde hier groote moeilijkheden op. Door de anaemie, leucopenie en thrombopenie werd de diagnose aanvankelijk gesteld op „aplastische anaemie”, hoewel het beenmerg zeker niet aplastisch was. In latere sternumpunctaten vond men een toename van het aantal myeloblasten, zoodat men toen meer en meer ging denken in de richting van een acute aleucaemische myelose, ook al mede omdat de dermatoloog in een huidinfiltraatje oxydase positieve cellen meende te kunnen aantoonen. De op 23 Dec. plotseling optredende hooge koorts, die tot aan den dood ononderbroken bleef voortbestaan, kan als een septische complicatie bij een reeds bestaande bloedziekte opgevat worden.

Pathologisch-Anatomisch onderzoek : Bij de obductie, die op 20 Febr. verricht werd, kwam het volgende aan het licht :

Het is een vrij tenger gebouwde man in matigen voedingstoestand. De huid is bleek en evenals de sclerae icterisch verkleurd. Overigens werden er aan de huid geen afwijkingen aangetroffen. De kleur van het weinige onderhuidse vet is okergeel. De spieren zijn donkerrood. Het middenrif staat rechts tot de 4e, links tot de 5e intercostaalruimte. De buik is sterk opgezet : bij het openen van de buikholte stroomt er circa 200 cc. geel bruin gekleurde heldere vloeistof af. De leverrand is in de mediaanlijn 6 c.m. vanaf het einde van het corpus sterni, in de rechter mamillairlijn net even onder den ribbeboog zichtbaar. De milt is niet zichtbaar. Het omentum majus bevat weinig vet, het ligt over de uitgezette darmnissen uitgespreid. De darmnissen schemeren blauwzwart door, de serosa is glad en glanzend. De appendix is gaaf. De urineblaas is matig gevuld. In het sternum zijn de steekkanalen van de sternumpuncties zichtbaar, het bevat over de geheele lengte donkerrood gekleurd merg. De longen zijn goed getraheerd, de linker long is in de flank stevig vergroeid met den borstwand. De pleuraholten zijn leeg. Het voorste mediastinum bevat eenig vet. Het hartzakje ziet er gaaf uit, het bevat een weinig geelbruin gekleurde, heldere vloeistof. Het hart is iets vergroot, het weegt 320 gram. De hartsholten bevatten vloeibaar bloed en roode en witte stolsels, ze zijn alle een weinig gedilateerd. De spierwand is zeer bleekbruin van kleur, normaal van dikte. De coronairarteriën zijn vrijwel gaaf. De tong is iets beslagen, de balgklieren en de tonsillen zien er normaal uit. Het slijmvlies van de keel en van larynx en trachea is gaaf. De pleura is glad en glanzend en bevat een sterke anthracotische verkleuring. Het luchtgehalte is normaal. Het sneevlak heeft een grijsig rose kleur in de bovenkwabben, een donkerroode kleur in de onderkwabben. Men ziet nergens haardvormige afwijkingen, bij druk komt er overal helder schuimend vocht te voorschijn. De „breekbaarheid” is niet verhoogd. Als eenige afwijking wordt er aan de bovenkant van den linker onderkwab, vlak onder de pleura een knikkergroote, vaste haard gevonden, welke op doorsnede een geelwitte tint heeft en grotendeels verkalkt lijkt. Aan den hilus van beide longen bevinden zich pakketten van vergrootte klieren, welke vast van consistentie zijn en op doorsnede naast anthracotische gedeelten een geelwit gekleurde, op kaas gelijkende massa toonen. Aan de longarteriën en bronchiën worden geen afwijkingen waargenomen.

De milt is veel grooter dan normaal, weegt 390 gram. De oppervlakte is bedekt met vele kleine fibrinedraadjes. Hier en daar ziet men onder de kapsel kleine, stipvormige bloedinkjes. De consistentie is matig vast. Verspreid over het paarsroode sneevlak ziet men vele, soms grillig gevormde gelig witte plekken, welke matig scherp zijn begrensd (fig. 9). Er is eenige gelijkenis met een lymphogranuloommilt. De follikel- en trabekelteekening is onduidelijk. Er is eenig moes van het sneevlak af te strijken.

De bijnieren toonen geen afwijkingen. De nieren zijn betrekkelijk groot, wegen te zamen 360 gram. De oppervlakte is, behoudens een aanduiding van kwabsgewijzen bouw, glad. De kapsel laat gemakkelijk los. Het sneevlak is bleekbruin getint, het puilt boven de kapsel uit. Nergens ziet men haardvormige afwijkingen. De pyela en ureteren toonen geen afwijkingen. Teekenen van niersteen worden niet gevonden.

De vena cava inferior nevāt, evenals de bekken- en beenvenen, vloeibaar bloed. Het slijmvlies van de maag is gaaf, plaatselijk iets autolytisch groenig verkleurd. Ook het duodenum heeft een gaaf slijmvlies. De ductus choledochus is glad, behoudens enkele kleine fibrineflardjes. De lever is vergroot, weegt 1800 gram. De oppervlakte is glad, behoudens enkele kleine fibrineflardjes. De consistentie is week, de „breekbaarheid” verhoogd. Het sneevlak is geelbruin getint, de teekening der kwabjes is niet duidelijk. Aan vaten en galgangen worden geen afwijkingen gevonden. De galblaas toont eveneens geen afwijkingen. Het pancreas is normaal van grootte, toont duidelijke kwabjesbouw. Er zijn geen vergrootte mesenteriale of retroperitoneale klieren. De aorta abdominalis toont geringe sclerotische veranderingen van de intima. Aan de urineblaas en genitaliën worden geen afwijkingen waargenomen. De darmen worden opgeknijpt, het slijmvlies is tengevolge van autolyse groenig verkleurd. Ulcera of infiltraten worden niet gevonden. Schedelobductie leverde geen bijzonderheden op. Het linker femur werd uitgenomen en in de lengterichting doorgezaagd. Het bovenste $\frac{2}{3}$ gedeelte bevat donkerrood, iets pappig beenmerg, het onderste $\frac{1}{3}$ gedeelte bevat vetmerg.

Histologisch onderzoek : Van stukjes van alle organen werden coupes vervaardigd en gekleurd met haematoxyline-eosine en volgens Ziehl-Neelsen, van Gieson en Weigert.

Longen : In enkele coupes is de pleura eenigszins fibreus verdikt. Vele alveoli zijn met oedeemvocht gevuld. Er is veel anthracotisch pigment en plaatselijk eenige bindweefselvermeerdering zichtbaar. Plaatselijk is er in het longweefsel een enkel klein necrotisch haardje zichtbaar. Aan de randen daarvan ziet men vrij groote mononucleaire cellen. Vezelvorming in of om deze haardjes ontbreekt. Ook reuscellen van Langhans ziet men niet. Een nauwkeurige beoordeeling van deze haardjes is door de sterke autolyse van het longweefsel moeilijk. In volgens Ziehl-Neelsen gekleurde praeparaten ziet men in deze haardjes tuberkelbacillen.

De subpleuraal gelegen haard in de linker onderkwab blijkt bij microscopisch onderzoek te bestaan uit een oud tuberculeus proces : namelijk een necrotische, verkaasde massa met kalkafzettingen, welke omgeven is door een wal van fibreus bindweefsel, waarin zeer veel anthracotisch pigment is opgestapeld.

Lever : De kapsel, die niet verdikt is, blijkt plaatselijk met kleine fibrinebeslagen bedekt te zijn. Het leverweefsel is licht autolytisch en toont geringe stuwung. Willekeurig in het leverweefsel verspreid vindt men kleine en groote, vaak grillig gevormde, necrotische haarden, die bestaan uit een rose gekleurde, soms iets korrelige, sterk doorbloede, fibrinehoudende massa, waarin vrijwel geen kernen of kernresten te zien zijn. Slechts aan de randen ontdekt men enkele kernkrumeltjes en soms een smal zoompje van lymphocyten. Tuberculeus granulatiweefsel in den vorm van epitheloidcellen, fibroblasten en reuscellen van Langhans ontbreekt ten eenenmale. In coupes, die volgens Ziehl-Neelsen gekleurd zijn ziet men groote hoeveelheden tuberkelbacillen in deze haarden. Het merkwaardige is, dat bij macroscopische beschouwing van de lever deze haardvormige afwijkingen niet te zien waren. De driehoekjes van Kiernan bevatten eenige mononucleaire infiltraatjes. Leucaemische infiltratie in de lever ontbreekt.

Milt : De kapsel toont geen afwijkingen. In de oedemateuse, betreffelijk celarme pulpa zijn zeer veel necrotische haarden en haardjes zichtbaar. Een gedeelte hiervan toont hetzelfde karakter als die voor de lever zijn beschreven, namelijk een vrij homogene, sterk doorbloede, fibrinehoudende massa. Een ander gedeelte van deze haarden heeft een veel meer korrelige structuur, veroorzaakt door een vrij groote hoeveelheid kernkrumels. Soms doet het beeld zelfs even denken aan dat van abscesjes. Nu en dan ziet men ook nog de min of meer gave kernen van de oorspronkelijke mesenchymale cellen. Aan de peripherie van al deze haarden valt vaak een hyperaemische zône op. Tuberculeus granulatiweefsel of vezelvorming aan de randen van deze haarden is nergens te zien (fig. 10). Ook hier kunnen weer massale hoeveelheden tuberkelbacillen in de haarden worden aangetoond. De lymphefollikels zijn atropisch.

Aanknoopingspunten ter bevestiging van de diagnose leucaemie zijn er niet.

Hilusklieren : Vele van de hilusklieren zijn totaal necrotisch. Men ziet een eenigszins korrelige, veel bloed bevattende massa, waarin de schaduwen van het oorspronkelijke weefsel nog vrij goed zijn te onderscheiden. Aan de peripherie van de necrose ontbreekt elke

vorm van reactie. Epitheloïdcellen, reuscellen van Langhans of vezelvorming ziet men nergens.

Beenmerg: Dit weefsel is matig celrijk; men ziet tusschen het bloedvormende weefsel nog vele vetcellen. Alle celtypes zijn vertegenwoordigd. Een nauwkeurige beoordeeling is door de autolyse moeilijk. Leucaemisch beenmerg is het echter zeker niet. Hier en daar ziet men een enkel lichter gekleurd necrotisch haardje, met haemorrhagische en fibrineuse exsudatie (fig. 11). Aan de peripherie van deze haardjes zijn soms enkele fibroblasten te zien. Reuscellen van Langhans ontbreken. Er zijn tuberkelbacillen in aan te toonen.

Microscopisch onderzoek van hart, pancreas, testikels en hersenen leverde geen bijzonderheden op.

De pathologisch-anatomische diagnoses luiden:

„Panmyelophthisis”.

Sepsis tuberculosa acutissima.

Tuberculosis primaria calcificata lobi inferioris pulmonis sinistri.

Pleuritis chronica fibrosa adhaesiva localis sinistra.

Dilatatio musculi cordis totius levis.

Icterus.

Bacteriologisch onderzoek: Op het laboratorium van Prof. dr. G. Kapsenberg werd van dit geval bacteriologisch onderzoek verricht van milt, lever en beenmerg om nadere gegevens te verkrijgen over het type van den tuberkelbacil. De uitslag van dit onderzoek (dr. H. Dassel) luidde:

Bij aëroob en anaëroob kweken werden „cadaverbacillen” gevonden. De laatste werden ook in het directe praeparaat aangetroffen. In het Ziehl-Neelsen- en het fluorescentiepraeparaat werden zeer vele slanke zuurvaste staafjes gevonden. Een stukje miltweefsel werd bij een cavia (nr. 888) subcutaan in de rechter dij geïnoculeerd op 26 Februari 1941. Milt en lever werden in de molen van Latapie fijn gewreven. Van het fijn gemaakte materiaal werden cultures aangelegd, na voorbereiding met H_2SO_4 en met NaOH, op den voedingsbodem van Löwenstein (Löwenstein met en Löwenstein zonder glycerine) in totaal 12 buizen.

26 Maart. Van de cultuurbuizen toont één buis, geënt met miltbrij, zeer kleine kolonies; de andere zijn nog steriel of geïnfecteerd.

De cavia op 27 Maart spontaan gestorven; het gewicht is gedaald van 495 tot 385 gram. Uit de bij de sectie gevonden afwijkingen bleek, dat de cavia aan een zeer toxisch tuberculeus proces te gronde is gegaan.

De huid toont een ulcus ter grootte van een halvestuiver op de plaats, waar het materiaal was geënt. De klieren in de liesplooien waren links en rechts duidelijk vergroot en met het omliggende weefsel vergroeid. Er bevond zich geen vrij vocht in de buikholte. Het peritoneum was gaaf. In de lever en in de milt werden haarden van wisselende grootte gevonden. De nieren waren bij inspectie normaal, alleen op het doorsneevlak werden voornamelijk in de rechter nier, enkele haemorrhagische plekjes gevonden.

De bijnieren waren op doorsnee zeer donker van kleur.

De borstholte bevatte geen vrij vocht. Aan het hart en pericard werden geen afwijkingen gevonden. De longen waren bezaaid met kleine knobbeltjes; de onderkwabben toonden haemorrhagische plekken. De bronchiale lymphklieren waren sterk gezwollen.

In dadelijk vervaardigde praeparaten van de lever werden zeer veel zuurvaste staven, in die van de milt enkele zuurvaste staven gevonden. In de lympheklier van de rechter dij werden enkele zuurvaste staven aangetroffen.

Er werden cultures aangelegd van lever, milt en long, na voorbehandeling met H_2SO_4 en met NaOH, van cavia 888, niet van de lympheklier, daar hiervoor te weinig materiaal was.

Uit lever en milt werden cultures verkregen; niet uit de long.

Het cultureel onderzoek heeft dus als resultaat opgeleverd, dat cultures werden verkregen uit de lever en de milt van het ingezonden menselijke materiaal en uit de milt en de lever van de cavia.

De cultures op den voedingsbodem van Löwenstein met glycerine toonden over de geheele linie een duidelijk eugonisch rough karakter, terwijl op de Löwenstein zonder glycerine de groei over het algemeen dysgonisch was: de kolonies waren kleiner, minder

verheven, doch rough. Bij een enkele cultuur op Löwenstein zonder glycerine werd een doffe zoom om de voor dezen voedingsbodem nogal groote kolonies gezien.

De cultures uit de lever en de milt van de cavia toonden hetzelfde karakter : eugonisch rough op de Löwenstein met glycerine, dysgonisch rough op de Löwenstein zonder glycerine. Van pigmentvorming door de kolonies was geen sprake.

Op grond van het cultureele onderzoek mag aangenomen worden, dat de onderzochte bacterie is *Mycobacterium tuberculosis*, typus humanus, individueel-morphologisch gekenmerkt door zijn lengte en slanken vorm, die waargenomen werd zoowel in het menschelijke en dierlijke materiaal als in de cultures, terwijl de kolonies de bij dit type behoorende groeiwijze op den voedingsbodem van Löwenstein toonden. Gezien de snel verloopende infectie bij de cavia en de bij de sectie van dit dier gevonden afwijkingen, moet de gekweekte tuberkelbacil als zeer virulent opgevat worden, hoewel bij beoordeeling van de virulentie, de onbekendheid met de dosis ingebrachte tuberkelbacillen, die in dit geval zeer groot zal zijn geweest, mede in aanmerking moet worden genomen.

Met het oog op de schaarschte aan proefdiermateriaal zijn geen dierproeven ter nadere verifieering genomen. De cultures zijn bewaard.

Epicrise: Het betreft dus een 47-jarigen man, die door den huisarts gedurende een half jaar zonder succes behandeld werd voor anaemie. In de kliniek werden sterke bloedafwijkingen gevonden. Aanvankelijk dacht men, met het oog op de therapeutisch niet te beïnvloeden anaemie, de zeer sterke leucopenie, de trombopenie en de haemorrhagische diathese aan „panmyelophthisis”. Toen later vrij veel myeloblasten in het sternumpunctaat werden aangetroffen, gingen de gedachten van den clinicus meer in de richting van een acute aleucaemische myelose. Een zekere diagnose kon echter niet gesteld worden. De bloedveranderingen zijn op de onderstaande tabel schematisch samengevat :

Overzicht over de bloedveranderingen van geval II.

	Hb. Erythroc. Kl. Index			L.	Eo.	Stk.	Segm.	Ly.	Mon.	Thromb.
18 Oct.	43 %	1.7 mill.	1.26	2100	3	—	17	76	4	
29 Nov.	52 %	2.9 mill.	0.90	1350	—	7	19	72	—	25.000
27 Dec.	50 %	2.6 mill.	0.96	2700	—	7	19	72	—	32.000
7 Jan.	35 %	1.6 mill.	1.07	800						
16 Jan.	43 %	1.8 mill.	1.17	450						44.000
10 Febr.	45 %									
	poikilocytose anisocytose 10—5 ‰ reticulocyten géén normoblasten									haem. diath.: petechiën neusbloeding
Sternumpunctaten										
22 Oct.	vrij veel erythroblasten, enkele myelocyten en pro-myelocyten.									
11 Oct.	veel myeloblasten.									
10 Dec.	veel myeloblasten.									

Clinische diagnose : aleucaemische acute myelose ?

Pathologisch-anatomische diagnose : „panmyelophthisis”.

De temperatuur, welke aanvankelijk normaal was, ontwikkelde zich ongeveer twee maanden vóór den dood tot een hooge koorts, die in den beginne een remitterend, daarna een continu en tenslotte een intermitterend verloop had. De patiënt kreeg koude rillingen en werd licht icterisch, kortom er ontwikkelde zich een septisch ziektebeeld. Milt en lever waren daarbij niet palpabel, terwijl er ook geen lymphomen voelbaar waren. De op verschillende tijdstippen gemaakte bloedweeken hadden alle een negatief resultaat.

Bij de obductie werd er in den onderkwab van de linker long een knikker-groote, gedeeltelijk verkaasde, gedeeltelijk verkalkte haard gevonden, benevens enkele gezwollen, eveneens gedeeltelijk verkaasde klieren aan den longhilus. De vergroote milt (390 gr.) bevatte vele ronde tot grillig gevormde, licht gekleurde hardjes (fig. 9). De lever was licht gezwollen en met een weinig fibrine beslagen. Overigens waren er geen duidelijke afwijkingen aan te zien. De nieren waren normaal. Het beenmerg was week en iets hyperplastisch. Bij microscopisch onderzoek bleek de milt vele grootere en kleinere, soms korrelige, soms homogene necrotische haarden te bevatten met sterke haemorrhagische en fibrineuse exsudatie (fig. 10). In de omgeving was of totaal geen reactie, of er waren hoogstens enkele lymphocyten. De pulpa was zeer bloedrijk en oedemateus. De klieren van den longhilus waren volkomen necrotisch, hoewel het oorspronkelijke weefsel hierin nog vaag was te herkennen. Tuberculeus granulatiweefsel ontbrak ten eenenmale. Ook de lever bevatte zeer veel met bloed en fibrine doordrenkte, wisselend groote necrotische haarden, maar met een over het geheel veel minder korrelig karakter dan die van de milt. In de longen werden, behalve een oude, gedeeltelijk verkalkte en verbindweefselde tuberculeuse haard, enkele necrotische hardjes gevonden, welke even aan tuberkels herinnerden. Het matig celrijke beenmerg toonde necrotische plekjes en bloedinkjes (fig. 11). Nergens waren er aanknoopingspunten om de clinische diagnose: acute leucamie te bevestigen. In alle haarden waren zeer gemakkelijk met kleuring volgens Ziehl-Neelsen vele tuberkelbacillen aan te toonen.

Bij bacteriologisch onderzoek kon het humane type van den tuberkelbacil als de verwekker worden vastgesteld.

Geval III. (S. 3039.)

Voorgeschiedenis. Op 4 Augustus 1932 wordt in ernstig zieken toestand op de Interne Afdeling (Prof. dr. L. Polak Daniëls) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen een 53jarige vrouw opgenomen. Ze is 10 weken geleden geleidelijk aan ziek geworden met als voornaamste klachten ernstige vermoeidheid en braken. De eetlust is zeer slecht geworden. Ze voelt zich soms koortsig. Verder geeft zij aan, dat ze ongeveer 3 weken geleden onder de blauwe plekken heeft gezeten, waarvan ze nu een rest op den bovenarm toont. Van vroegere ziekten valt niets bijzonders te vermelden, ook de familieanamnese levert geen bijzonderheden op.

status praesens. De patiënte is een magere vrouw, die een zieken indruk maakt. De huid heeft een slechte turgor. Het gelaat is bleek-cyanotisch. De huid van den rechter bovenarm toont een rest van een haemorrhagie. De slijmvliezen zijn bleek. In de oksels en links supra-claviculaire zijn enkele lymphoempjes te voelen. De pols is regulair, goed gevuld en heeft een frequentie van 110 per minuut. De temperatuur bedraagt 38° C. Tensie 130/75. De ademhaling is rustig. Het onderzoek van hoofd, zintuigen en hals levert geen bijzonderheden op. De tong is niet glad, de tonsillen zijn niet vergroot. Aan hart en longen worden geen afwijkingen gevonden. De buik is iets opgezet. De milt is niet met zekerheid te voelen, lijkt bij percussie niet te groot. De lever komt met een tamelijk vasten rand ongeveer drie vingers breed onder den ribbenboog uit. Aan de extremiteiten vallen geen bijzonderheden op. Bij vaginaal en rectaal onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. De urine bevat een spoor albumen en veel aceton. In het urinesediment worden korrelecynders aangetroffen.

De veranderingen van het bloedbeeld zijn opvallend: Hb 80%; erythrocyten 2.500.000; K.I. 1,6; reticulocyten 20 %/oo. Sterke anisocytose, poikilocytose en polychromasie. Leucocyten 2400—3000; basofielen 0,8%; eosinofielen 1,2%; staafkernigen 6,8%; segmentkernigen 30%; lymphocyten 32,8%; monocyten 1,2% myeloblasten 20%. Op 100 leucocyten worden circa 7 normoblasten gezien. Oxydasereactie der myeloblasten negatief.

Thrombocyten 42.000; bloedingstijd 5 minuten; stollingstijd 4 minuten; retractie van de bloedkoek behoorlijk.

De bezinkingssnelheid na een uur bedraagt 19 mm. De reactie van H i j m a n s v a n d e n B e r g h is direct negatief, indirect 2,4 E.

Klinisch beloop. De patiënte heeft koorts, die schommelt om de 38°. Na 14 dagen wordt de temperatuur hooger en krijgt een intermitteerend karakter, schommelt tusschen 38 en 39,5° C. Bij onderzoek van de maag worden geen afwijkingen gevonden. Het maagsap bevat vrij zuur. Röntgenonderzoek van de maag levert geen bijzonderheden op. Patiënte blijft echter voortdurend braken en maakt een steeds ziekeren indruk.

Op 30-8 worden 5% myeloblasten in het periphere bloed gevonden. Een op 10-9 ingezette bloedkweek is negatief.

Op 11-9 ontwikkelt er zich een angina met makkelijk afstrijkbaar geelwit beslag, waarin korte streptococci en gram-positieve diplococci met kapsel worden gevonden. Op dien dag worden er 1500 leucocyten geteld, waarvan 80% segmentkernigen, 16% lymphocyten en 4% monocyten. Er worden met heel veel moeite nog cellen aangetroffen, die gelijken op de cellen, die vroeger voor myeloblasten gehouden zijn. Sterke toxische korreling der leucocyten.

Op 12-9 is de angina sterk toegenomen, waarbij zich een uitgebreid oedeem gevormd heeft, dat de ademhaling belemmert, 's avonds is tracheotomie noodzakelijk.

Op 13-9 's morgens om drie uur succombeert patiënte nog vrij onverwacht, nadat ze dus veertig dagen in de Kliniek opgenomen is geweest.

Pathologisch-Anatomisch onderzoek. De belangrijkste gegevens, die het protocol van de sectie, die op 13-9 verricht werd, oplevert, zijn de volgende:

Het is een kleine goed gebouwde vrouw in slechten voedingstoestand. Aan den hals bevindt zich een tracheotomie-wonde. De huid toont geen bijzonderheden. De spieren zijn bleekrood. Er is weinig onderhuids vet. Maag en darmen tonen bij inspectie geen bijzonderheden. De leverrand reikt in de mediaanlijn 17 cm onder het einde van het corpus sterni, in de rechter mamillairelijn 6 cm onder den ribbenboog. De milt is niet zichtbaar. De longen zijn goed samengevalsen, de beide toppen tonen vergroeiingen met den borstwand. Het hartzakje bevat een weinig donkergeel vocht, de bladen zijn glad en glanzend. De hartspier is normaal van dikte, bleekrood van tint en iets troebel. Overigens worden er aan het hart geen bijzonderheden gevonden. De tong is niet beslagen of glad. De niet vergroote tonsillen liggen ingezonken in een zeer oedemateuze omgeving. De aditus laryngis is vernaauwd door sterk oedeem van de slijmvliezen. Het oedeem breidt zich in het losmazige bindweefsel van den hals naar onderen toe uit tot aan de bovenste thoraxapertuur. Het slijmvlies van larynx en trachea is wat gezwollen, pharynx en oesophagus zijn leeg, de slijmvliezen zijn gaaf. De glandula thyroidea is normaal van grootte en toont ook op doorsnede een normalen bouw. Aan den hals bevinden zich enkele kleine, op doorsnede grauwoorde kliertjes, evenals in de oksels.

De longen zijn normaal van grootte, de pleura is glad en glanzend, behoudens aan de toppen, waar fibreuze verdikkingen te zien zijn. In de longtoppen zijn enkele kleine, vaste haarden te voelen. Op het sneevlak blijkt zich in den linker longtop een van een vasten rand voorziene

holte te bevinden, ongeveer kersgroot en gevuld met een krijtachtig witte, iets weekke massa. In den rechter longtop bevindt zich een dergelijke, iets kleinere holte. Naast deze holte bevat het longweefsel een erwtrgrote, vaste haard, die op doorsnede uit een krijtachtige kalkmassa blijkt te bestaan. Overigens is het sneevlak overal glad en fluweelig en blijken er geen verdere haardvormige veranderingen te zijn. De slijmvliezen der bronchiën zijn gaaf, de bloedvaten en de hilusklieren toonen geen bijzonderheden.

De milt is veel grooter dan normaal, weegt 330 gram. De kapsel is glad, de consistentie is iets te week. De follikelteekening is duidelijk, de trabekelteekening onduidelijk zichtbaar. De pulpa is donkerrood en puilt boven de kapsel uit. Diffuus door de pulpa verstrooid bevinden zich matig vele, boven het sneevlak promineerende, van speldeknoop- tot luciferskopgrote, gele knobbeltjes.

De vena cava inferior is leeg. De bijnieren zijn normaal van grootte en op doorsnede normaal van structuur.

De nieren zijn veel grooter dan normaal. Ze wegen tesamen 425 g. De kapsel laat goed los van het gladde oppervlak. De sterk gezwollen bleeke schors puilt boven de kapsel uit. Het merg is iets donkerder van tint dan de schors. De breekbaarheid is verhoogd. De pyela en ureteren toonen geen afwijkingen.

Maag en duodenum hebben een gaaf slijmvlies. De ductus choledochus is doorgankelijk. Het pancreas is normaal van grootte en bouw. De mesenteriale en retroperitoneale lymphklieren zijn klein, op doorsnede grauwoord.

De lever is veel grooter dan normaal, weegt 2355 gram. Onder de kapsel zijn matig veel speldeknoopgrote witte knobbeltjes zichtbaar. Het grauwoorde, troebele sneevlak toont aezelrde haardjes als voor de milt beschreven zijn. De breekbaarheid van het leverweefsel is sterk verhoogd.

De galblaas bevat een vijftal steenen. Het slijmvlies is gaaf.

Aan de darmen worden geen afwijkingen gevonden, evenmin aan de genitaliën en aan de urineblaas.

De schedel is normaal van dikte, het binnenvlak glad, de diploë behoorlijk ontwikkeld, matig bloedrijk. De dura toont geen bijzonderheden, de sinussen zijn leeg of met stolsels gevuld. De hypophysis is normaal van grootte en bouw. De hersenen wegen 1140 gram, de weeke hersenvliezen zijn weinig bloedrijk en goed doorschijnend. De hersenen toonen aan het oppervlak en na fixatie op doorsnede geen afwijkingen.

Het sternum bevat op doorsnede bleekrood merg.

Histologisch onderzoek.

In met haematoxyline-eosine en volgens Ziehl-Neelsen gekleurde coupes werd het volgende gevonden :

Longen : De wand der holten, die in de bovenkwabben werden aangetroffen, blijkt te bestaan uit fibreus bindweefsel met hier en daar wat lymphocyttaire infiltratie. Tegen den wand der holten ligt een structuurloos, rose gekleurd laagje. In coupes uit de overige longgedeelten worden geen afwijkingen waargenomen.

Lever : De kapsel toont geen bijzonderheden. Willekeurig door het leverweefsel verspreid bevinden zich kleine en grootere, iets korrelige, necrotische haarden, onscherp ten opzichte van het omgevende leverparenchym begrensd, terwijl elk spoor van granulatiweefsel ontbreekt. De driehoekjes van Kiernan toonen infiltratie van cellen, die een vrij sterk polymorph karakter hebben. Ook in de capillairen tusschen de levercellen bevinden zich op sommige plaatsen dergelijke cellen.

Milt : De pulpa is betrekkelijk celarm en zeer bloedrijk. De follikels zijn onregelmatig van vorm, klein en wat aantal betreft, normaal. Evenals de lever bevat ook de milt sterk in grootte wisselende, korrelige, necrotische haardjes, zonder vorming van granulatiweefsel.

Nieren : De kapsel en de glomeruli toonen geen afwijkingen, het tubulusepitheel is wat gezwollen. In het interstitieele bindweefsel bevinden zich plaatselijk infiltraten van cellen met een vrij sterke polymorphie. Haardvormige afwijkingen, zooals in lever en milt, ontbreken.

Tonsillen : Er bestaat een peritonsillaire phlegmoneuze ontsteking met hier en daar neiging tot necrose. In het tonsillaire weefsel bevinden zich haardvormige afwijkingen, deels bestaande uit korrelige, necrotische haarden zonder granulati weefsel, deels uit haarden van necrotisch karakter, omgeven door epitheloide cellen en reuscellen van het type L a n g h a n s.

Beenmerg : Dit is celrijker dan normaal op deze leeftijd verwacht zou worden, toch

vindt men hier en daar nog veteellen. Wat de celsamenstelling betreft kan gezegd worden, dat er naast gedeelten met een normale samenstelling ook gebieden zijn, waar de celpolymorphie duidelijk minder is dan normaal. Diffuus door het beenmerg verspreid bevinden zich wisselend groote, dikwijls sterk doorbloede, necrotische haardjes.

Microscopisch onderzoek van de hartsier levert, behoudens geringe degeneratie van de spiervezels geen bijzonderheden op.

In coupes uit het halsgedeelte van oesophagus en trachea wordt tussen deze organen een phlegmoneuze ontsteking aangetroffen. In volgens Ziehl-Neelsen gekleurde coupes van de milt kunnen in de necrotische haarden gemakkelijk tuberkelbacillen worden aangetoond.

De pathologisch-anatomische diagnoses luiden :

Myelosis aleucaemica

Tuberculosis cavernosa chronica apicis pulmonum amborum cum pleuritide chronica adhaesiva.

Sepsis tuberculosa acutissima.

Tonsillitis tuberculosa.

Phlegmone in regione pharyngis cum oedema glottidis.

Cholelithiasis.

Bacteriologisch onderzoek.

Uit dierproeven bleek, dat enting met brei van lever- en miltweefsel en met den inhoud van de holte in den linker longtop bij caviae algemeene tuberculose verwekte.

Epicrise: Bij een 53-jarige vrouw, die voor de opneming reeds tien weken ziek was geweest en, onder andere, verschijnselen van haemorrhagische diathese had gehad, vond men in de kliniek sterke veranderingen van het bloedbeeld. Op grond van het feit, dat er een leucopenie met linksverschuiving en 20 % myeloblasten gevonden werden, meende men aanvankelijk de diagnose aleucaemische myelose te moeten stellen.

Het aantal leucocyten daalde tot 1500. Eigenaardig was, dat in later vervaardigde bloedpraeparaten slechts met moeite myeloblasten werden teruggevonden, zoodat aan de diagnose leucaemie weer twijfel rees.

Na een ziekteduur van ongeveer vier maanden overleed patiënte in aansluiting aan de ontwikkeling van een angina met glottisoedeem, die tracheotomie noodzakelijk maakte. De temperatuur, die eerst om de 38° C schommelde, steeg gedurende de laatste weken tot een intermitterende koorts tusschen 38° en 39.5° C.

Bij de obductie werden in de vergroote milt (330 g) en lever (2355 g) matig veel tot luciferkopgroote gele haardjes gevonden. In de longtoppen bevonden zich oude tuberculeuse veranderingen. Verder was er een periton-sillaire phlegmone met ontwikkeling van glottisoedeem.

Bij microscopisch onderzoek bleken de haardjes in lever en milt uit necrotisch weefsel te bestaan met tamelijk veel kernregressie en met ontbreken van specifieke structuren. Deze haardjes werden voor de milt op tuberkelbacillen onderzocht, waarbij bleek, dat er gemakkelijk bacillen in konden worden aangetoond. Entproeven op caviae met brei van lever, milt en de haard uit de linker longtop bleken positief te zijn. Ook de tonsillen toonden tuberculeuse veranderingen. Merkwaardig was, dat alleen in dit orgaan om de door de

tuberkelbacillen veroorzaakte necrotische haarden plaatselijk aanduidingen van tuberculeus granulatiweefsel werden aangetroffen.

De vraag of hier inderdaad sprake is geweest van een leucaemie kan ook door het pathologisch-anatomisch onderzoek niet met zekerheid worden beantwoord. In lever en nieren werden infiltraten gevonden, die zouden kunnen wijzen op leucaemie. De bouw van de milt, met zijn betrekkelijk celarme pulpa, past echter niet in het beeld van een leucaemie. Ook het beenmerg, hoewel celrijker dan normaal en hier en daar uit gebieden met een vrij eentonig celbeeld opgebouwd, is anders dan men doorgaans bij een leucaemie vindt. Tusschen de mogelijkheden eenerzijds aleucaemische myelose of anderzijds myeloide metaplasie kan ook na pathologisch-anatomisch onderzoek niet met zekerheid gedifferentieerd worden.

Geval IV. (S. 6073.)

Toorgeschiedenis : De gegevens van dit vierde geval zijn helaas door den kurzen duur van de ziekte betrekkelijk onvolledig. Een 54-jarige man wordt in zwaar zieken toestand op de Chirurgische Afdeling (Prof. dr. L. D. Eerland) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen opgenomen. De ernstige ziekte van den patiënt bemoeilijkt het verkrijgen van anamnestiche bijzonderheden. Het blijkt, dat de patiënt in den loop van 14 weken langzamerhand ziek is geworden met algemeene klachten. Hij voelde zich steeds zwakker worden, klaagde daarbij over vermoeidheid, gebrek aan eetlust en is „tot op de helft” vermagerd. In den laatsten tijd heeft hij dikwijls pijn in den buik, is soms misselijk en braakt dan een weinig. De ontlasting is normaal. Hij vertelt, dat hij thuis geen koorts gehad heeft. Vroeger is hij nooit ziek geweest. Ook de familieanamnese levert geen bijzonderheden op.

Status praesens (op 8 Febr. 1941) : Het is een ernstig zieke man in matigen voedings-toestand. De temperatuur bedraagt 39° C. De pols is frequent en klein (100 per minuut). Huid en sclerae zijn iets icterisch getint. De keel toont bij inspectie geen afwijkingen. Het gebit is carieus en toont vele hiaten. Aan de zintuigen worden geen afwijkingen gevonden. Er zijn nergens vergroote lympheklieren palpabel. Percussie en auscultatie van hart en longen brengt geen bijzonderheden aan het licht. De buik is niet opgezet, wordt symmetrisch bewogen. De milt is even onder den ribbenboog te voelen. Palpatie in de rechter onderbuik is pijnlijk, evenals in het epigastrum. Hier voelt men eenige défense musculaire. In de rechter onderbuik is verder een vaste, hobbelige, circa handpalmgrootte weerstand te voelen. Bij rectaal onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Genitaliën en extremiteiten zijn normaal.

De bloedbezinking na een uur bedraagt 11 m.m. De urine bevat albumen en urobiline, de reductie is negatief, evenals de bilirubinereactie. In het sediment vindt men enkele gekorrelde cylinders en leucocyten.

Het *bloedbeeld* maakt een sterk toxischen indruk :

Hb. 90% ; erythrocyten 4.570.000 ; leucocyten 3100 ; staafkernigen 20 ; segmentkernigen 53 ; lymphocyten 21 ; monocyten 6. Toxische korreling van de leucocyten.

Den volgende dag is de toestand onveranderd, steeds hooge temperatuur tusschen 39 en 40° C.

2 Maart. De patiënt maakt een doodzieken indruk. Hij is sterk dyspnoeisch en subicterisch met een cyanotischen bijtint. Temperatuur 40° C. Polsfrequentie 144. In de longen hoort men nu rechts achter onder en rechts voor onder een demping en versterkte bronchophonie. Bovendien bij respiratie eenig crepiteeren. Het aantal leucocyten bedraagt nu 1700. Er is défense musculaire van den geheelen buik. Ondanks stimuleeren gaat de toestand steeds meer achteruit en in den morgen van den 6en Maart succombeert de patiënt na een observatieduur van 3 dagen. Clinisch werd er hier geen diagnose gesteld, de mogelijkheid van peritonitis werd overwogen.

Bij het pathologisch-anatomisch onderzoek wordt het volgende gevonden. Het is een

min of meer asthenisch gebouwde man in matigen voedingstoestand. Lengte 173 c.m. Ge-
wicht 62 K.G. Er is een geringe icterus, geen cyanose of oedeem. Bij de lijkopening blijkt de
Fleur van het onderhuidsche vet lichtgeel te zijn, de spieren zijn donkerrood en transparant.
Het middenrif staat links tot de 4e, rechts tot de 5e rib. De leverrand reikt in de mediaanlijn
8 c.m. onder het caudale einde van het corpus sterni, in de rechter mamillaire lijn 2 c.m. onder
den ribbehoog. De milt is niet zichtbaar. Het vetarme omentum ligt voor de darmen uit-
gespreid. De darmlijnen zijn niet opgezet, de serosa is glad en glanzend, behoudens enkele
ronde, circa speldeknoopgrootte, grijsgeel gekleurde knobbeltjes. In de buikholt is geen vrij
vocht aanwezig. De appendix is gaaf. De urineblaas is matig gevuld. Aan ribkraakbeen en
sternum worden geen afwijkingen gevonden. De longen zijn goed samengetrokken, nergens
met den borstwand vergroeid. De pleuraholten zijn leeg. In het voorste mediastinum ligt
eenig iets bruinetint. Het hartzakje is gedeeltelijk door longweefsel bedekt; het
bevat een normale hoeveelheid helder geel vocht, de binnenvlakte is glad en glanzend.

Het hart is normaal van grootte, weegt 325 gram. De hartsholten zijn niet gedilateerd.
De kleppen zijn gaaf. Het mvocard is normaal van dikte en lichtbruin van kleur op door-
snede. De coronairarteriën hebben een vrijwel gave intima. De halsorganen werden niet
geobduceerd. De longen zijn iets aan den volumineusen kant. De pleura toont een vrij sterke
anthracotische tekening. Onder de pleura ziet men talloze speldeknoopgrootte, grijswit
gekleurde haardjes. Het sneevlak heeft een helderroode kleur in de bovenkwabben en een
donkerroode kleur in de onderkwabben. Over het sneevlak verspreid ziet men weer vele van
dezelfde haardjes als onder de pleura ook zichtbaar waren. Deze haardjes zijn in de boven-
kwabben iets grooter dan in de onderste longgedeelten. De bronchiën en longarteriën
toonen geen afwijkingen. Aan de hili enkele iets vergrootte, anthracotische lymphklieren.

De milt is grooter dan normaal, weegt 325 gram. De kapsel is paarsblauw van kleur
en bezaaid met zeer veel circa speldeknoopgrootte, grijswitte, iets promineerende knobbeltjes.
Het sneevlak is donkepaarsrood getint. Men ziet hierin zeer dicht bijeenliggende, tot
lueiferskonggrootte, grijsgeel gekleurde, meestal ronde, soms echter iets grillig gevormde,
scherm afgeteekende haardjes (fig. 13). De follikel- en trabekeltekening is onduidelijk. Er
is eenig bloederig afstrijkvocht. De nieren zijn grooter dan normaal, wegen te zamen
425 gram. De consistentie is normaal. De oppervlakte is glad en, evenals het sneevlak,
bezaaid met speldeknoopgrootte, grijswitte haardjes. Het sneevlak is troebel, bleekbruin getint,
de grens schors-merg is normaal duidelijk. Het sneevlak puilt boven de kapsel uit. Pyela en
nretoren toonen geen afwijkingen. De vena cava inferior bevat, evenals de bekken- en
beenvenen, vloeibaar bloed. De maag is niet verwijd en bevat, naast een groenig gekleurde,
vloeibare massa, een drietal ascariden. Het slijmvlies is gaaf, evenals dat van het duodenum.
Ook in het duodenum en ileum worden vele ascariden gevonden. De ductus choledochus is
goed doorsankelijk. De lever is enorm vergroot, week van consistentie en sterk breekbaar.
Het gewicht bedraagt 3250 gram. Aan de oppervlakte zijn, behalve enkele fibrinebeslagen
weer zeer veel dicht bijeenliggende grijswit gekleurde, van speldeknoop- tot halve erwtgrootte,
vaak iets onregelmatig gevormde haardjes te zien. Ook op het lichtbruin gekleurde sneevlak
zijn deze haardjes zichtbaar. Ze staan zoo dicht op één, dat de beoordeeling van het
eigenlijke leverweefsel er door bemoeilijkt wordt (fig. 14). Vaten en galgangen toonen geen
veranderingen.

De galblaas is normaal van grootte en is gevuld met donkergroene gal. Het pancreas
toont geen afwijkingen, evenmin als urineblaas en genitaliën. De aorta abdominalis heeft
enkele sclerotische veranderingen van de intima. De darmen worden in hun geheel open-
geknipt. In het onderste gedeelte van het ileum en in het coecum worden zeer vele tot gulden-
grootte slijmvliesdefecten gevonden, welke vaak zoo dicht bijeen liggen, dat er één
ulcereerende massa is ontstaan. Ook in het colon ascendens en transversum worden enkele
ulcera waargenomen, welke meestal circulair loopen en een iets overhangende rand hebben.
Aan de zijde der serosa zijn enkele kleine, tot speldeknoopgrootte grijswitte knobbeltjes te zien,
welke soms als parelsnoetjes gerangschikt zijn. In het mesenterium, in de buurt van het
coecum, wordt een mansvuistgroot klierpakket gevonden. De klieren zijn tot pruimgroot, met
elkaar verbakken en meestal tamelijk vast van consistentie. Ze zijn op doorsnede egaal geelwit
getint, enkele zijn in het centrum verweekt. Schedelobductie levert geen bijzonderheden op.

Histologisch onderzoek. Van stukjes van alle organen worden coupes vervaardigd en
gekleurd met haematoxyline-eosine en volgens Ziehl-Neelsen, Van Gieson en Weigert.

Longen: Aan de pleura worden geen afwijkingen gezien. In het longweefsel

verspreid ziet men zeer veel kleine en groote, sterk met bloed, fibrine en leucocyten doordrukte, korrelige necrotische haarden zonder tuberculeus granulatiweefsel. Om sommige haardjes ziet men enkele fibroblasten die min of meer in palissadenstand gerangschikt zijn. Reuscellen van het type Langhans of epitheloidecellen ontbreken. In de aan deze haardjes grenzende alveoli ziet men oedeemvocht en haemorrhagische exsudatie. Er is een sterke hyperaemie van het longweefsel. In de haardjes zijn zeer veel tuberkelbacillen aan te toonen. De bronchiën toonen geen afwijkingen.

Hilusklieren: toonen een sterken sinuscatarrh. Tuberculeuse afwijkingen zijn er niet in te vinden.

Milt: De kapsel heeft een normaal aspect. De pulpa is vermeerderd ten opzichte van de trabekels en het lymphoidweefsel. In de pulpa ziet men groote hoeveelheden bloed en zeer wijde venensinussen en verder talloze dicht opeen staande, kleine en groote, vaak onregelmatig gevormde en met elkaar confluerende necrotische haarden, welke een sterk korrelig karakter hebben, zich met haematoxyline-eosine paarsrood kleuren en bij nadere beschouwing blijken te bestaan uit bloed, fibrine en zeer veel pyenotische kernkrumels. Soms ontstaat daardoor eenige gelijkenis met abscesjes. Het korrelige karakter der haardjes, veroorzaakt door de vele kernkrumels, is veel duidelijker dan in de drie voorgaande gevallen. In de kleinere haardjes is de oorspronkelijke structuur soms nog vaag te onderscheiden. Tuberculeus granulatiweefsel ontbreekt ten eenenmale (fig. 15). De haardjes bevatten dusdanige hoeveelheden tuberkelbacillen, dat men in volgens Ziehl—Neelsen gekleurde praeparaten met het bloote oog rood gekleurde haardjes kan onderscheiden.

Lever: Op de kapsel ziet men fibrine. In het sterk gestuwde, eenigszins fettig gedegeneraerde leverparenchym worden zeer grote hoeveelheden dicht opeenstaande haarden aangetroffen, welke ongelijk van grootte zijn en hetzelfde karakter toonen als die in de milt (fig. 16). Ook hierin kunnen weer massale hoeveelheden tuberkelbacillen worden aangetoond (fig. 17). Tuberculeus granulatiweefsel ontbreekt vrijwel geheel, slechts zoo nu en dan ziet men aan de peripherie van de haardjes enkele fibroblasten.

Nieren: Deze organen bevatten kleine en groote, sterk doorbloede, soms abscesachtige necrotische haardjes, zonder reactie in de omgeving (fig. 18). De oorspronkelijke structuur van tubuli en glomeruli is vaak nog goed te onderscheiden. Er zijn massale hoeveelheden tuberkelbacillen. Soms herinneren de haardjes door palissadestand van enkele fibroblasten toch wel even aan tuberkels. Het tubulusepitheel is sterk gezwollen en heeft een gekorrelde protoplasma. Overigens zijn er geen afwijkingen aan de nieren.

Darmzweeren: De bodem van de zweer bestaat uit een korrelige necrotische massa; ook in de spierlaag en in de verdikte subserosa ziet men dergelijke necrotische haarden. Tuberculeus granulatiweefsel treft men nergens aan. Er zijn veel tuberkelbacillen in het necrotische weefsel. In het mesenterium zijn enkele tuberkelachtige formaties te zien, opgebouwd uit epitheloidecellen en een enkele reuscel van Langhans.

Mesenteriale klieren: De meeste bestaan uit een necrotische, doorbloede massa, waarin de oorspronkelijke structuur in de resten van het lymphoïde weefsel soms nog zichtbaar is. Aan de randen ontbreekt iedere reactie. In andere klieren ziet men hetzelfde beeld als in het eerste geval beschreven is, namelijk een grootcellige hyperplasie met hier en daar korrelige necrose.

Beenmerg: Dit is celarm en bestaat bijna volledig uit vetweefsel. Hier en daar bevinden zich tuberkelachtige necroses.

Microscopisch onderzoek van de hartspier, hersenen en andere organen g a n e n brengt geen afwijkingen aan het licht.

De tuberculeuse darmzweeren met de tuberculeuse mesenteriale klieren kunnen met groote waarschijnlijkheid als de porte d'entrée van de tuberkelbacillen opgevat worden, aangezien er nergens elders in het lichaam teekenen van een oud tuberculeus proces worden gevonden.

De *pathologisch-anatomische diagnose* luidt:

- Ulcers tuberculosa intestini primaria.
- Tuberculosis lymphoglandularum mesenterialis.
- Sepsis tuberculosa acutissima.
- Degeneratio parenchymatosa hepatis renumque.
- Icterus levis.
- Ascariasis.

Bacteriologisch onderzoek. Van dit geval werd een bepaling van het type der tuberkelbacillen uitgevoerd. Voor bacteriologisch onderzoek werden opgezonden stukjes lever en milt. Omtrent de uitslag van het bacteriologisch onderzoek (Laboratorium Prof. dr. G. Kapsenberg), meldde Dr. H. Dassel het volgende :

In de dadelijk vervaardigde praeparaten van beide organen, werden volgens Ziehl—Neelsen en volgens Hagemann talrijke zuurvaste staafjes gevonden. Van beide organen werden cultures, na voorbehandeling met H_2SO_4 en met NaOH, aangelegd op den voedingsbodem van Löwenstein (met- en zonder glycerine).

Op 6 Maart werd leverweefsel bij cavia 889 subcutaan in de rechterdij geënt. Op 27 Maart werd de extreem vermagerde, doodzieke cavia met aether gedood. Het gewicht was in drie weken gedaald van 500 tot 330 gram. De rechter lies toonde een ulcus ter grootte van een dubbeltje, leidende naar een groote etterhaard; in het epigastrium waren twee kleine ulcera. In de rechter liesplooï werd een groot klierpakket aangetroffen. Ook de lymphklier in de linker lies was vergroot. In de buikholte was geen vrij vocht. De lever toonde vele haarden van wisselende grootte. De milt was groot en week en bevatte vele kleine tuberkels. De bijniëren waren groot en iets haemorrhagisch. Aan de nieren werden geen afwijkingen gevonden. Het maagdarkanaal toonde geen bijzonderheden. De borstholte bevatte een weinig vrij vocht; in de longen werden kleine knobeltjes aangetroffen. Hart en pericard toonden geen bijzonderheden. De paratracheale lymphklieren waren, evenals de bronchiale klieren, sterk gezwollen. Bij openen van het schedeldak bleken er macroscopisch in de hersenen geen afwijkingen te zijn. In het praeparaat van het pleurapunctaat werden leucocyten, echter geen zuurvaste staafjes gevonden, terwijl in de pus van de dij talrijke, lange, slanke zuurvaste staven met duidelijke korreling werden aangetroffen, evenals in de bijbehorende klier in de liesplooï.

Er werd gekweekt op Löwenstein met en zonder glycerine, uit milt, lever en long, na voorbehandeling met H_2SO_4 en NaOH. Van alle geënte organen werden cultures verkregen.

De cultures rechtstreeks uit het menschelek materiaal toonen eugonischen groei, rough op de Löwenstein zonder glycerine. De cultures uit de organen van cavia 889, toonden hetzelfde beeld als de cultures rechtstreeks uit het menschelek materiaal. Ook hier was dus de groei op den voedingsbodem van Löwenstein met glycerine weelderiger dan op Löwenstein zonder glycerine en hadden de kolonies een rough karakter. Pigmentvorming door de kolonies ontbrak.

Het geïsoleerde microorganisme is mycobacterium tuberculosis typus humanus, individueel morphologisch gekenmerkt door zijn langen, slanken vorm in weefsel en kolonie en door zijn typischen groei op den voedingsbodem van Löwenstein. Uit het beeld, dat de cavia bij de sectie toonde en de snel ingetreden zeer sterke vermagering blijkt dat de tuberkelbaeil zeer virulent was. Men moet echter de dosis ingebrachte tuberkelbacillen mede in aanmerking nemen, vermoedelijk is deze in dit geval zeer groot geweest. Met het oog op de schaarschte aan proefdieren zijn geen proeven ter nadere verificering genomen. De cultures zijn bewaard.

In het Pathologisch-anatomisch Laboratorium werden op 29 April twee konijnen, respectievelijk 2690 en 3250 gram zwaar, met cultuuremulsie van de uit dit geval gekweekte tuberkelbacillen ingespoten in de oorvene. Het eerste konijn kreeg een dosis van $1\frac{1}{2}$ m.gr., het tweede een van 2 m.gr. De konijnen toonden hierna in het geheel geen ziektesymptomen. Op 5 Augustus, dus na meer dan drie maanden, werden de konijnen gedood. Het gewicht was iets gedaald, bedroeg respectievelijk 2460 en 3070 gram.

Bij het konijn dat de kleinste dosis tuberkelbacillen had gekregen, werden als eenige afwijking enkele tuberkels in de longen gevonden, histologisch van een weinig verkazend karakter. Bij het tweede proefdier, dat dus de grootste dosis had toegediend gekregen, werden tuberkels waargenomen in longen, milt en lever. De hiermede aangetoonde geringe pathogeniteit voor het konijn is mede een steun voor de door den bacterioloog gestelde diagnose, dat deze stam tot het type van den humanen tuberkelbaeil behoort.

Epicrise : Deze 54-jarige man had sedert 3 maanden algemeene klachten, zooals zwaktegevoel en vermoeidheid. Hij was sterk vermagerd. De ernstige

toestand van den patiënt bemoeilijktte het opnemen van de anamnese. De temperatuur schommelde tusschen 39 en 40° C. Er was een geringe icterus. Hart en longen toonden bij onderzoek geen afwijkingen. De milt en de lever waren palpabel. In de rechter onderbuik was een pijnlijke, circa handpalm-groote weerstand te voelen. Het bloedbeeld toonde ziekelijke veranderingen : Hb. 90 % ; erythrocyten 4.570.000 ; leucocyten 3100 ; staafkernigen 20 ; segmentkernigen 53 ; lymphocyten 21 ; monocyten 6. Er was toxische korreling van de leucocyten.

De algemeene toestand van den patiënt bleef ongewijzigd, het aantal leucocyten daalde nog tot 1700. Later vond men een geringe défense musculaire van de buikspieren en een demping over het onderste gedeelte van de rechter long. Na een verblijf in het ziekenhuis van slechts drie dagen succombeerde de patiënt, zonder dat de clinicus een diagnose had kunnen stellen.

Bij de obductie werden talloze tuberculeuse darmzweeren gevonden en een vuistgroot, verkaasd klierpakket in het mesenterium. Verder bestond er een uitgebreide uitzaaiing van het tuberculeuse proces in longen, milt (fig. 13), lever (fig. 14) en nieren. De porte d'entrée van de tuberkelbacillen werd in den darm gezocht, aangezien er nergens elders in het lichaam oudere tuberculeuse veranderingen werden aangetroffen. Het tuberculeuse proces manifesteerde zich overal in den vorm van doorbloede, fibrinehoudende, korrelige, necrotische haarden, waarin enorme hoeveelheden tuberkelbacillen konden worden aangetoond (fig. 15, 16, 17 en 18). Tuberculeus granulatiweefsel ontbrak bijna volkomen. Slechts hier en daar werd er een aanduiding van gevonden. Het korrelige karakter van de haarden, veroorzaakt door een groot aantal kernkruimels, was in dit geval veel duidelijker dan in de beide voorafgaande gevallen (fig. 15 en 16).

Door cultureele onderzoekingen en dierproeven kon met zekerheid het humane type van den tuberkelbacil als de verwekker van dit ziekteproces worden aangetoond.

HOOFDSTUK IV

Beschouwingen over de pathogenese van sepsis tuberculosa acutissima

Sepsis tuberculosa acutissima hebben we leeren kennen als een vorm van tuberculose, waarbij in verschillende organen necrotische haarden voorkomen, zonder dat daarbij sprake is van vorming der anders zoo kenmerkende tuberkels. Om een beter inzicht in de pathogenese van deze aandoening te verkrijgen, is het noodig eerst het mechanisme van de tuberkelvorming nader te beschouwen. Ondanks de geniale conceptie van L a ë n n e c, die reeds in het begin van de vorige eeuw overtuigd was, dat tuberculose zich onder verschillende morphologische verschijningsvormen kan voordoen, heeft men langen tijd gemeend, de epitheloidecellentuberkel als de primaire en eenige reactie van een tuberculeuse infectie te moeten opvatten.

Van V i r c h o w stamt de zoogenaamde dualistische opvatting der tuberculose. Deze autoritaire onderzoeker onderscheidde namelijk oorspronkelijk eenerzijds kazige ontsteking en scrofulose (lymphklierverkazing) en anderzijds echte tuberculose als twee verschillende processen. Niettegenstaande de ontdekking van den tuberkelbacil bleef aanvankelijk deze dualistische opvatting gehandhaafd. Men bleef onderscheid maken tusschen kazige ontsteking en eigenlijke tuberculose. Vooral de terecht vermaarde onderzoekingen van B a u m g a r t e n leidden er toe, dat men productieve processen beschouwde als de primaire reactie van het lichaam op het inbrengen van tuberkelbacillen. S c h o l z staat bij de verklaring van zijn geval van tuberculeuse sepsis nog kennelijk onder invloed van de opvatting van B a u m g a r t e n. Deze nam namelijk waar, dat na het inbrengen van tuberkelbacillen, de ter plaatse aanwezige cellen gaan woekeren, zoodat men een levendige karyokinese ziet. Nu bleek, dat de cellen, die met zeer veel tuberkelbacillen beladen waren, geen karyokinese toonden. De toxische prikkel door de giftige tuberkelbacillen voert klaarblijkelijk tot vroegtijdige doordrenking van den haard met leucocyten. De haard verweekt en verkaast, vóórdat het stadium van de woekering der epitheloidecellen tot ontwikkeling is gekomen. Hetzelfde zou volgens S c h o l z plaats hebben bij sepsis tuberculosa acutissima, waarbij tengevolge van de groote virulentie en toxiciteit der tuberkelbacillen het stadium van woekering der ter plaatse voorkomende cellen overgeslagen wordt.

Langzamerhand is er echter, vooral onder invloed van H ü b s c h m a n n een strooming ontstaan, die de tuberculose op dezelfde wijze wil beschouwen

als elk ander ontstekingsproces, waarbij dus alteratieve, exsudatieve en productieve processen naast elkaar en door elkaar in wisselende mate voorkomen, maar waarbij men moet aannemen, dat alteratie in principe het eerst ontstaande verschijnsel is. In 1918 zegt H ü b s c h m a n n in zijn werk over de „Pathologische Anatomie der Tuberkulose“: „Wenn wir nicht endgültig mit dieser dualistischen Auffassung brechen und wenn wir nicht endgültig von der Vorstellung los kommen, dass der Epitheloidezeltuberkel das eigentliche primäre Product der Tuberkulose, sozusagen eine primäre, durch den Tuberkelbazillus hervorgerufene Gewebswucherung, eine Granulationsgeschwulst, sei, dann werden wir zu einer befriedigender pathologisch-anatomischen Auffassung des tuberkulösen Prozesses nicht gelangen können.“

Tegenwoordig behoort deze dualistische opvatting inderdaad vrijwel tot het verleden en veronderstellen we, dat er bij tuberculose, op dezelfde wijze als bij andere ontstekingen, alteratieve, exsudatieve en productieve processen in combinatie met elkaar voorkomen. Dikwijls is de volgorde van deze processen moeilijk vast te stellen, maar op zuiver theoretische gronden moeten we wel aannemen, dat de schadelijke werking van de tuberkelbacillen primair is en dat de exsudatieve en productieve processen als reacties hierop volgen.

Nu is van dezen primairen alteratieven invloed van de tuberkelbacillen in de pathologie van den mensch weinig bekend. Dit is begrijpelijk, wanneer we in aanmerking nemen, dat we hier met een beginstadium te doen hebben. We zijn daarom bij de bestudeering van de eerste verschijnselen die na de infectie met tuberkelbacillen ontstaan, bijna geheel aangewezen op dierproeven. De moeilijkheid is, dat deze alteratieve processen meestal slechts zeer kort in hun zuiveren vorm voorkomen, zoodat er bijna altijd tegelijk al exsudatieve en productieve veranderingen zijn waar te nemen. Voorts is natuurlijk de uitbreiding en de intensiteit van deze primaire alteratieve verandering afhankelijk zoowel van den weerstand van het individu als van de sterkte van het gif van de tuberkelbacillen. Men kan zich voorstellen, dat bij een individu met goede afweerkrachten en bij een infectie met weinig of weinig virulente tuberkelbacillen deze beschadigende werking zich geheel aan ons oog onttrekt.

T e n d e l o o is één der eersten geweest, die op den primairen necrotiseerenden invloed van de tuberkelbacillen heeft gewezen (1902). Hij beschreef een geval van algemeene haardvormige tuberculeuse necrose. Het betrof een 40-jarige landloopster, die in zwaar zieken toestand in het ziekenhuis werd opgenomen. Er bestond hooge koorts, heftige ademnood en cyanose. Eén dag na de opname volgde reeds exitus. De totale duur van het ziekteproces bedroeg 7 dagen. In longen, milt, lever en nieren waren bij de obductie haematogeen ontstane haardvormige necroses zichtbaar. Als punt van uitgang werd een verweekte tuberculeuse haard in den linker longtop gevonden, met

doorbraak in een centraal in dezen haard gelegen longvene. Dergelijke haarden worden nu als gevolg van een rechtstreeksche werking van de tuberkelbacillen opgevat. Deze was in dit geval zoo duidelijk zichtbaar, omdat er zoo weinig tijd lag tusschen de doorbraak van den tuberculeusen haard in de bloedbaan en het overlijden. Bij de verklaring moet men denken aan een wisselwerking van de sterkte van het gif der tuberkelbacillen met den gesloopten weerstand van de landloopster. Hiermede heeft T e n d e l o o in 1902 dus eigenlijk het eerste geval beschreven van de ziekte, die we sinds de publicatie van S c h o l z in 1918 gewoonlijk aanduiden met den naam sepsis tuberculosa acutissima.

Ook experimenteel heeft T e n d e l o o het probleem bewerkt. Het gelukte hem om een primaire necrose onmiddellijk na de inwerking van tuberkelbacillen tot stand te brengen, door inspuiting van tuberkelbacillen in de longen van konijnen.

De bestudeering van de rechtstreeksche werking van tuberkelbacillen wordt moeilijker, naarmate er meer tijd is gelegen tusschen de doorbraak van de bacillen in de bloedbaan en den exitus van den patiënt. Toch heeft men ook bij de gewone miliaire tuberculose dezen primair alteratieven invloed van de tuberkelbacillen kunnen nagaan. Uitgebreide onderzoekingen hierover zijn verricht door S c h l e u s s i n g, een leerling van H ü b s c h m a n n. Deze bestudeerde bij miliaire tuberculose de veranderingen in de lever. Het was namelijk gebleken, dat de primair alteratieve werking aan epitheliale organen veel duidelijker zichtbaar is dan aan mesenchymale organen. S c h l e u s s i n g zag nu in de lever, naast volledig gevormde tuberkels, ook kleine gebieden met eenvoudige necroses van het leverparenchym. Tuberkelbacillen zijn in deze necrotische haardjes gemakkelijk en vaak in groot aantal aan te toonen. De structuur van de levercelbalkjes is nog vrij goed zichtbaar. Men ziet hier dan soms alleen maar een lichte vermindering van de kleurbaarheid van kernen en protoplasma, soms ook teekenen van degeneratie van de kernen, in den vorm van karyolyse of verdichting van de chromatinestructuur, terwijl tenslotte in het centrum van de haardjes de kernen volledig verdwenen kunnen zijn, waarbij echter de leverstructuur toch nog herkenbaar is. Kernkruimels zijn zelden waar te nemen. Vettige degeneratie van deze haardjes komt nauwelijks voor. Wel ziet men in de aan de necrotische haardjes grenzende levercellen duidelijk vervetting. Meestal beginnen de exsudatieve en productieve veranderingen spoedig, zoodat men deze haardjes in hun zuiveren vorm slechts zelden aantreft. Toch blijkt uit het voorkomen van dergelijke haardjes volgens H ü b s c h m a n n en S c h l e u s s i n g, dat we in de eerste uitwerking van een infectie met tuberkelbacillen een alteratie van het weefsel moeten zien. Dat men hiernaast in de lever ook echte miliaire tuberkels ziet, vindt vermoedelijk zijn verklaring in het feit, dat er op verschillende tijdstippen uitzaaiingen van tuberkelbacillen

zijn geweest. Ook voor andere parenchymateuse organen zijn deze door tuberkelbacillen veroorzaakte necrotische haardjes beschreven. Zoo vermeldt bijvoorbeeld L i g n a c in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde een geval van miliaire tuberculose, waarbij onder andere in de nieren kleine necrotische plekje, doorspekt met fibrinevezeltjes zichtbaar waren. Hier was dus het stadium van de primaire weefselalteratie al niet zuiver meer vertegenwoordigd, maar reeds gedeeltelijk overdekt door exsudatieve veranderingen. Ook R a n d e r a t h beschrijft door tuberkelbacillen veroorzaakte necrose der parenchymateuse organen. Veel moeilijker is het om dezen primair alteratieven invloed der tuberkelbacillen in het vaatbindweefsel aan te toonen. Ontstaan er bij miliaire tuberculose uitzaaiingen van tuberkelbacillen in het periportale bindweefsel van de lever, dan ziet men hierin geen teekenen van primaire necrose (S c h l e u s s i n g). De beschadigende uitwerking op het vaatbindweefsel is klaarblijkelijk veel geringer en met de ons ter beschikking staande hulpmiddelen in het geheel niet aan te toonen (W e i g e r t, H e r x h e i m e r, H ü b s c h m a n n). Zoo komt in de long, als mesenchymaal orgaan, deze uitwerking van de tuberkelbacillen weinig tot uiting. Toch beschrijft H ü b s c h m a n n bij een kind van zes weken, dat aan een zware en massale infectie had blootgestaan, in de longen zeer vele, eigenaardige grauwe haarden, die bij microscopisch onderzoek op zuiver reactielooze necrose bleken te berusten en die met „reincultures” van tuberkelbacillen bezaaid waren.

De tuberculeuse sepsis nu is een vorm van tuberculose, waarbij de necrotiseerende invloed van de tuberkelbacillen in volle kracht in werking treedt. Het ontstaan van epitheloïdecellen en reuscellen van L a n g h a n s of de vorming van vezels behoort tot de uitzonderingen. In verband met de hierboven gehouden beschouwingen zouden we de tuberculeuse sepsis als de meest acute vorm van tuberculose, in zekeren zin als de meest acute vorm van miliaire tuberculose moeten opvatten. De eerste onderzoekers (S c h o l z, R e i c h e) waren deze meening toegedaan, hetgeen ook in den naam sepsis tuberculosa acutissima tot uiting komt. Later is men hier meer en meer van teruggekomen. De tuberculeuse sepsis kan immers weken of zelfs maanden duren en dit is toch zeker niet in overeenstemming met de voorstelling, dat we hier met de meest acute vorm van miliaire tuberculose te maken hebben, al is het dan ook waar, dat het histologische beeld van de haarden wel in deze richting wijst. Hoewel het bij miliaire tuberculose dikwijls moeilijk of zelfs onmogelijk is om den duur van het ziekteproces op grond van de histologische kenmerken van de haarden te bepalen, gaat toch over het algemeen de regel op, dat de exsudatieve vormen meer overeenkomen met de acuut verloopende processen, terwijl de productieve vormen een chronischer beloop hebben (A r n o l d en H ü b s c h m a n n). Ook het feit, dat de uitzaaiing bij tuberculeuse sepsis in het algemeen niet zoo dicht is als bij miliaire tuberculose, terwijl soms zelfs

bepaalde organen — bijvoorbeeld de nieren — in het geheel niet zijn aange-
tast, is niet in overeenstemming met de opvatting, dat tuberculeuse sepsis den
peracuten vorm van miliaire tuberculose zou voorstellen. Tenslotte zijn de
sterke bloedveranderingen en het dikwijls ontbreken van oude tuberculeuse
veranderingen belangrijke punten van verschil met de miliaire tuberculose.
Deze overwegingen waren voor latere onderzoekers aanleiding om sepsis
tuberculosis acutissima als een heel bijzonderen vorm van tuberculose te
beschouwen.

Toch is het mijns inziens de vraag of dit voor alle gevallen van tuber-
culeuse sepsis mag gelden. De vier door mij zelf beschreven gevallen hebben
gemeen, dat de haarden uit necrotisch weefsel bestaan, zonder noemens-
waardige reactie in de omgeving, hetgeen de diagnose sepsis tuberculosis acu-
tissima wettigt. Overigens zijn er echter tusschen de eerste drie gevallen
en het laatste verschillen. In het laatste geval bestaan namelijk niet de
bovenvermelde eigenaardigheden. De duur van de acute ziekteverschijnselen
was hier vermoedelijk erg kort, terwijl bij de obductie een zeer intensieve
en uitgebreide uitzaaiing in longen, lever, milt en nieren werd gevonden. Voorts
bestond er een zeer uitgebreide necrotiseerende primaire tuberculose in de
darmen, welke verantwoordelijk was te stellen voor de reeds maandenlang
bestaande klachten. In de eerste drie gevallen duurden de acute ziektever-
schijnselen respectievelijk $3\frac{1}{2}$ week, 2 maanden en 3—4 maanden. Bij de
obductie bleek, dat het proces lang niet zoo uitgebreid en intensief was als in
het vierde geval. De nieren bijvoorbeeld, toonden in het geheel geen afwijkin-
gen en in de longen werd slechts een enkel haardje gevonden. Een duidelijk
punt van uitgang ontbrak in het eerste geval, in het tweede geval bestond er
een oud verkalkt primair complex in een der longen en in het derde geval een
chronische longtoptuberculose. Tenslotte is misschien nog wel het belangrijkste
verschil, dat men in de eerste drie gevallen den indruk krijgt, dat de verande-
ringen van het bloedbeeld op een van te voren bestaande bloedziekte wijzen,
terwijl in het vierde geval de bloedveranderingen evengoed als gevolg van de
ernstige tuberculeuse infectie kunnen worden opgevat. Hieruit blijkt, dat
sommige gevallen toch wel als zeer acuut verloopende vormen van miliaire
tuberculose mogen worden beschouwd. Alvorens hier nader op in te gaan,
dienen we eerst uit te maken in hoeverre bijzondere hoedanigheden van de
tuberkelbacillen en van het individu verantwoordelijk zijn te stellen voor het
verloop van sepsis tuberculosis acutissima.

HOOFDSTUK V

Bijzondere hoedanigheden van de tuberkelbacillen bij sepsis tuberculosa acutissima

Reeds sinds de eerste onderzoekingen over sepsis tuberculosa acutissima heeft men gemeend, dat bijzondere hoedanigheden van de tuberkelbacillen het afwijkende gedrag van dezen vorm van tuberculose kunnen verklaren. Deze meening werd in de hand gewerkt, doordat men doorgaans een zeer groot aantal bacillen in de necrotische haarden vindt. Bovendien pleiten bepaalde afwijkingen in vorm, kleurbaarheid en cultureele eigenschappen van de gevonden tuberkelbacillen voor deze opvatting. Zoo merkt bijvoorbeeld Siegmund op, dat hij getroffen is door de bijzondere slankheid van de langgerekte bacillen, die in de uitstrijkpraeparaatjes veelal een granulaire vorm toonen. Ook zijn enkele malen volgens Much kleurbare granula gevonden. Voorts wijzen sommige auteurs op de moeilijkheden bij het kweken der bacillen. Wanneer we aannemen, dat bijzondere hoedanigheden van de tuberkelbacillen een rol spelen, dan kunnen zich de volgende mogelijkheden voordoen :

1. Massale infectiedosis.
2. Bijzonder type tuberkelbacil.
3. Groote virulentie of toxiciteit.

We zullen deze drie mogelijkheden afzonderlijk bespreken.

a. Massale infectiedosis.

De tuberkelbacillen zijn in de necrotische haardjes dikwijls in zoo grooten getale voorradig, dat men in volgens Ziehl—Neelsen gekleurde praeparaten zelfs zonder microscoop de rood gekleurde haarden kan herkennen. Deze bijna steeds terugkeerende vondst heeft er toe geleid, dat men bij sepsis tuberculosa acutissima een infectie met massale hoeveelheden bacillen heeft aangenomen. Vooral ook de reeds op bladz. 17 vermelde proeven van Gougerot hebben het aantal aanhangers van deze meening vergroot. We zagen immers dat Gougerot na intraveneuse injectie van een groot aantal bacillen, namelijk $2\frac{1}{2}$ cc van een cultuuremulsie, bij het konijn een tuberculeuse aandoening kon verwekken, die veel gelijkenis toonde met tuberculeuse sepsis. Bij inspuiten van kleinere doses ontstond daarentegen orgaan tuberculose, of wel trad na een korte periode van ziek zijn volledig herstel in.

Het is bekend, dat het verloop van de experimenteel verwekte tuberculose

inderdaad in hooge mate afhankelijk is van de infectiedosis. Zoo komen de onderzoekers Doerr en Gold (1932) tot de conclusie: „dass der Verlauf der Impftuberculose des Meerschweinchens ausschliesslich durch die Impfdosis bestimmt werde. Dieser Faktor dominiere über alle Unterschiede der Virulenz.“ Zij namen waar, dat bij enting van groote hoeveelheden bacillen het verloop van de tuberculose bespoedigd werd en omgekeerd. Vanzelfsprekend is dit volgens Jakobowicz echter voor de pathologie van den mensch en ook voor sepsis tuberculosa acutissima nog nimmer bewezen.

Het is niet juist, om uit het voorkomen van een zeer groot aantal bacillen in de necrotische haarden de gevolgtrekking te maken, dat dit zou berusten op versleeping van groote hoeveelheden tuberkelbacillen langs de bloedbaan. Het is veel waarschijnlijker, dat deze massale hoeveelheden bacillen ter plaatse ontstaan zijn door ongebreidelde vermeerdering. Veeleer zou het aantal haarden in de verschillende organen een inzicht kunnen geven in de hoeveelheid circuleerende bacillen. Nu is echter het aantal haarden in de verschillende organen bij sepsis tuberculosa acutissima zeker niet altijd grooter dan bij miliaire tuberculose. Ook zijn bepaalde organen, zooals de nieren, dikwijls niet aangetast. Tenslotte moeten we, om een massale overstrooming van het bloed met tuberkelbacillen te kunnen aannemen, ook een groote oorsprongshaard vinden. Evenwel hebben we gezien, dat een dergelijke groote oorsprongshaard zeker niet dikwijls gevonden wordt. In vele gevallen vindt men zelfs in het geheel geen uitgangspunt voor de haematogene metastaseering van de tuberkelbacillen.

Ook kent men gevallen van tuberculose, waarbij de constellatie gunstig is voor een massale uitstorting van tuberkelbacillen in de bloedbaan, en waarbij de obductie een miliaire tuberculose aantoonst en niet het beeld van sepsis tuberculosa acutissima.

Jakobowicz noemt in dit verband bijvoorbeeld de doorbraak van een etterige verkazende pericarditis in het hartoor bij een 18-jarigen patiënt, die overleden was tengevolge van miliaire tuberculose.

Uehlinger beschrijft een geval van een 48-jarigen man, eveneens lijdende aan pericarditis tuberculosa. Het proces brak door in het rechter hartoor en er vormden zich door haematogene versleeping conglomeraat-tuberkels in de bijnier en in de nier, benevens enkele miliaire tuberkels in longen, milt en lever.

Uit deze voorbeelden moge blijken, dat alleen het feit van een massale overstrooming van het bloed met tuberkelbacillen niet in staat is een bevredigende verklaring te geven voor het pathologisch-anatomische beeld van sepsis tuberculosa acutissima.

b. Bijzonder type tuberkelbacil.

De theorie, dat tuberculeuse sepsis veroorzaakt zou worden door aviaire tuberkelbacillen, vindt tegenwoordig weinig aanhangers meer. Zelfs wordt de vraag, of vogeltuberkelbacillen wel pathogeen voor den mensch kunnen zijn, niet eenstemmig beantwoord. Toen de vogeltuberkelbacil ontdekt werd, was men de meening toegedaan, dat dit type voor den mensch niet pathogeen zou zijn (Weber en Bofinger, Rivalta en Mafucci). Nog in 1911 beweert Hetsch dat de vogeltuberkelbacil ongevaarlijk is voor den mensch. Al zijn er vele gevallen, zoo meent hij, die doen denken aan aviaire tuberculose, de overtuigende experimenteele en epidemiologische gegevens ontbreken echter.

Aan een literatuuroverzicht van Charlotte Ruys (1941) betreffende de verschillende opvattingen aangaande de pathogeniteit van de vogeltuberkelbacil voor den mensch, ontleenen wij de volgende aanhaling. Stanley Griffith schrijft: „In view of the high resistance of apes and monkeys to experimental infection with avian bacilli it is questionable whether human beings can develop tuberculosis after infection with avian bacilli. The evidence from english and scottish investigations support this opinion, since none of the strains obtained from upwards of 2000 tuberculous human beings belonged to this type.”

Calmette daarentegen meent: „Il est certain que la tuberculose aviaire, dans quelques circonstances d'ailleurs exceptionnelles, peut être transmise à l'homme.” Möllers tenslotte, drukt zich minder zeker uit wanneer hij zegt: „dasz auch beim Menschen Tuberkelbazillen des Typus gallinaceus in tuberkulösen Veränderungen vorkommen können, war schon nach den Beobachtungen von Kruse und Pansini anzunehmen” en verder „der Anteil der Tuberkelbazillen von Typus gallinaceus an der intestinalen Tuberculose ist wahrscheinlich nur ganz gering”.

Het aantal gevallen, waarbij men met meer of minder mate van zekerheid bij den mensch op vogeltuberkelbacillen gelijkende microorganismen gevonden heeft, is niet bijzonder groot. Een kenmerkend ziektebeeld schijnt er voor de aviaire tuberculose bij den mensch niet te bestaan. Löwenstein heeft tuberkelbacillen gekweekt uit de urine van twee kinderen, die aan een koortsende ziekte leden. De door aviaire tuberkelbacillen veroorzaakte nier-aandoeningen zouden volgens dezen onderzoeker niet gekenmerkt zijn door ettering of bloeding, maar door stootsgewijze uitscheiding van tuberkelbacillen. Ook Joannowicz kweekte aviaire tuberkelbacillen uit het urinesediment van twee patiënten. Verder zijn verschillende huidafwijkingen beschreven, welke door aviaire tuberkelbacillen zouden zijn veroorzaakt (drie gevallen van Löwenstein, Lipschütz, Urbach, Saenz en Guerra, Nicolau en Blumenthal, Danbolt en Brandt). Koch

en Rabinowitsch konden vogeltuberkelbacillen aantoonen bij een geval van miliaire tuberculose, terwijl Jansco en Elfer deze bacillen kweekten uit een mesenteriale klier van een 8-jarig meisje. Tenslotte hebben enkele onderzoekers een aetiologische beteekenis aan de vogeltuberkelbacil toegekend bij lymphogranuloom (l'Espérance, Bonnet en Leblois en Löwenstein).

De bacteriologische gegevens, vooral beschrijvingen van den gevonden stam bij deze gevallen, zijn dikwijls vrij onvolledig. Zooals uit bovenstaande opsomming blijkt, is het vooral Löwenstein, die zich met het bestudeeren van de aviaire tuberculose heeft bezig gehouden en die ook verreweg het grootste aantal gevallen heeft verzameld. Volgens dezen onderzoeker is het ziektebeeld van de aviaire tuberculose bij den mensch wel degelijk door bijzondere eigenschappen gekenmerkt. Het klinische verloop is aanvankelijk over het geheel gelijk aan dat van een septico-pyaemie. In een volgend stadium zou het tuberculeuse proces zich meer localiseeren, vooral in botten, nieren, huid en milt. In het eerste stadium worden volgens Löwenstein dikwijls foutieve diagnoses gesteld, zooals koortsende erythraemie, typhobacillose van Landouzy, paratyphus en cryptogene sepsis. De koortsp perioden, gekenmerkt door lage morgen- en hooge avondtemperaturen en tegen het einde vaak door een continu verloop, duren dikwijls maanden, de koortsvrije intervallen kunnen zeer lang, soms maanden of zelfs jaren duren. Vaak vindt men afwijkingen van het bloedbeeld, gelijkende op die bij polycythaemie of myeloide leucaemie. Löwenstein brengt dit in verband met de neiging tot localisatie in beenmerg en milt. Bij de obductie vindt men multipele, gedeeltelijk vaathoudende necrotische haarden, meestal geen verkazing, maar meer het beeld van een septisch pyaemisch proces. Daarbij zijn bovenal nieren en beenmerg sterk aangetast, juist als bij de in de dierenwereld voorkomende vormen van aviaire tuberculose. Men vindt verder regelmatig een zwelling van de milt. Bijzonder kenmerkend zou zijn het voorkomen van zeer groote hoeveelheden kleurbare tuberkelbacillen in de necrotische haarden en phagocytose van bacillen door mononucleaire cellen. Verder is volgens velen een belangrijk kenteeken, dat de bacillen zich gemakkelijk laten kleuren. In de omgeving van de necrotische haarden vindt men polynucleaire leucocyten, epitheloïdecellen, reuscellen van Langhans en lymphocyten in wisselende hoeveelheden. Ook kan echter een reactie in de omgeving zoo goed als geheel ontbreken.

Zoowel de klinische als de pathologisch-anatomische verschijnselen kunnen vooral wijzen op een septisch proces. Löwenstein merkt op, dat men bij alle gevallen, die onder de diagnose sepsis overlijden, naar vogeltuberkelbacillen dient te zoeken.

Ongetwijfeld zijn er overeenkomsten tusschen dit door Löwenstein beschreven en door hem als aviaire tuberculose opgevatte ziektebeeld en dat

van sepsis tuberculosa acutissima. Löwenstein vat dan ook het door Scholz beschreven geval van tuberculeuse sepsis op als een kenmerkend voorbeeld van aviaire tuberculose. Dat we hier, zooals Schottmüller en Scholz veronderstellen, met den meest acuten vorm van miliaire tuberculose door bijzonder virulente of toxische bacillen te doen hebben, kan Löwenstein niet aannemen. Hij merkt terecht op, dat een dergelijk ziektebeeld zich over maanden kan uitstrekken, zonder dat er echter tuberculeuse structuren ontstaan. Sepsis tuberculosa acutissima moet volgens hem door een kwalitatief verschillende infectie veroorzaakt worden, tengevolge waarvan er geen typisch tuberculeus granulatiweefsel ontstaat, maar slechts grauwegeel gekleurde, necrotische haarden.

De voornaamste reden, waarom Löwenstein verband zoekt tusschen aviaire tuberculose en sepsis tuberculosa acutissima, is vermoedelijk wel het gedrag der vogeltuberkelbacillen bij verschillende proefdieren. Het konijn bijvoorbeeld is zeer gevoelig voor vogeltuberkelbacillen. Na intraveneuse injectie ontstaat bij dit proefdier, zooals we reeds op bladz. 16 hebben gezien, de „Yersin“-tuberculose. Men vindt hierbij een sterke vermeerdering van bacillen in alle organen, zonder tuberkelvorming. Op deze wijze ontstaat een beeld, dat zonder twijfel doet denken aan sepsis tuberculosa acutissima bij den mensch. Op deze „Yersin“-tuberculose zullen we aanstonds, bij de bespreking van de toxiciteit van de tuberkelbacillen, nog eens terugkomen. De cavia is volgens de meeste onderzoekers weinig gevoelig voor de vogeltuberkelbacil. Wanneer men deze dieren op de gewone wijze subcutaan ent, dan verwekt men hierdoor geen doodelijk verloopende tuberculose. Wel treedt daarentegen na intraveneuse injectie van 1 m.gr. vogeltuberkelbacillen na 18—27 dagen de dood in. Bij de obductie vindt men dan een opvallend groote milt en lever. Bij vogels ontstaat, zelfs bij lage doseering, een voortschrijdend tuberculeus proces, zoowel bij besmetting langs het darmkanaal als bij die langs bloedbaan of in weefsels. Al is het te begrijpen, dat de overeenkomst van de „Yersin“-tuberculose met de tuberculeuse sepsis Löwenstein doet besluiten tot de identiteit van sepsis tuberculosa acutissima met aviaire tuberculose, duidelijke exacte bewijzen levert hij niet.

Verschillende onderzoekers hebben onder invloed van Löwenstein hun gevallen van tuberculeuse sepsis opgevat als een aviairen vorm van tuberculose, zonder dat zij echter hiervoor voldoende bewijsgronden konden aanvoeren. Omgekeerd heeft Löwenstein zich weer op deze gevallen beroepen bij zijn pogingen om het septische karakter van de aviaire tuberculose bij den mensch aan te toonen. Determinatie van de vogeltuberkelbacil is niet eenvoudig, maar is toch wel met verschillende methodes van onderzoek mogelijk. Behalve de boven reeds vermelde bijzonderheden betreffende de dierpathogeniteit, zijn er nog enkele cultureele verschillen met de humane en bovine tuberkelbacil. Kenmerkend voor het aviaire type zijn onder andere de

vochtige, slijmachtige groei op verschillende voedingsbodems, het vermogen zich op gewone bouillon-agar te vermeerderen en tenslotte het groei-optimum bij een temperatuur van 40 gr. C. De individueel-morphologische kenmerken, die den vogeltuberkelbacil van de andere soorten zouden onderscheiden, hebben voor de determinatie weinig waarde.

Voor een nauwkeurige determinatie is het noodig verschillende methodes van onderzoek te volgen. Zoo rechtvaardigt het feit alleen, dat inspuiting van een grote dosis van de betreffende stam bij kippen ziekteverschijnselen veroorzaakt, niet de gevolgtrekking, dat men met het aviaire type te doen heeft (Charlotte Ruys).

Wanneer men dit alles in aanmerking neemt, dan moet gezegd worden, dat de opvatting dat sepsis tuberculosa acutissima ontstaat als gevolg van een infectie met vogeltuberkelbacillen, allen bewijsgrond mist. Men krijgt veeleer den indruk, dat de onderscheidene onderzoekers, bijv. Nasse, Krasso en Nothnagel, Lederer, Dugge, die hun gevallen van tuberculeuse sepsis als vogeltuberculose hebben opgevat, de meening van Löwenstein zonder critiek hebben overgenomen.

Zoo neemt Nasse bij zijn geval vogeltuberculose aan, wegens de groote gelijkenis met het door Löwenstein beschreven klinische beeld, ondanks het feit, dat de bacillen de morphologische kenmerken van het humane type toonden.

Krasso en Nothnagel meenen met aviaire tuberculose te doen te hebben, alhoewel de dierproeven veel meer pleiten in de richting van humane tuberculose. Lederer besluit tot vogeltuberculose uitsluitend en alleen op grond van het histologische beeld met de eigenaardige necrotische haarden.

Er blijft dan alleen nog over het geval van Dugge. Hier werden in de necrotische haarden zuurvaste staafjes gevonden, welke practisch niet virulent waren voor caviae. De cultuur die reeds na 5 dagen op den voedingsbodem van Hohn groeide, is niet bij vogels of konijnen geënt. Ook hier is dus het bestaan van aviaire tuberculose geenszins bewezen.

Uit dit alles blijkt wel duidelijk, dat in nog geen enkel geval van sepsis tuberculosa acutissima met zekerheid aviaire tuberkelbacillen zijn aangetoond.

Daar tegenover staat, dat er een vrij groot aantal gevallen van tuberculeuse sepsis bekend is geworden, waarbij met zekerheid door uitgebreid cultureel en dierexperimenteel onderzoek van de betreffende stammen van tuberkelbacillen het humane type werd aangetoond, zoo bijvoorbeeld door Rennén, Jakobowicz, Velten en Fatum, Siegmund en anderen. In het bijzonder door Siegmund's publicatie in 1938 werd een einde gemaakt aan de theorie, dat de tuberculeuse sepsis het voor aviaire tuberculose kenmerkende ziekteproces bij den mensch zou zijn. Siegmund vermeerderde de casuïstiek met 9 eigen gevallen, waarvan er bij 8 de gevonden

tuberkelbacillen nauwkeurig zijn gedetermineerd: 7 keer werden er humane, één keer bovine tuberkelbacillen gevonden. Van mijn eigen gevallen zijn er twee nader onderzocht, ook hier kon op grond van de cavia-proef en van de cultureele eigenschappen van den gevonden stam het humane type worden vastgesteld. Het bovine type werd, behalve in één geval van Siegmund, ook gevonden in de gevallen van Fischer en Hegler (1e geval).

Het voorkomen van humane tuberkelbacillen is dus regel. Een afzonderlijke plaats neemt misschien het geval van Esser in. Deze onderzoeker neemt op grond van een sterke pathogeniteit van den gevonden stam voor cavia en konijn, naast het ontbreken van pathogeniteit voor duiven, een tusschenvorm tusschen humane en bovine tuberkelbacil aan.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat in het grootste aantal der gevallen van sepsis tuberculosa acutissima de verwekker een humane tuberkelbacil was, dat in een klein percentage bovine tuberculose werd gevonden, terwijl tuberkelbacillen van het aviaire type in niet één geval met zekerheid konden worden aangetoond.

c. Groote virulentie of toxiciteit.

Het bewijs, dat sepsis tuberculosa acutissima veroorzaakt zou worden door zeer virulente tuberkelbacillen, is moeilijk te leveren, ja, even moeilijk als om de hypothese waarschijnlijk te maken, dat een massale infectie de oorzaak van het ziektebeeld zou zijn. Scholz was een der eersten, die aan een infectie met een groot aantal sterk virulente kiemen heeft gedacht. Ook vele latere onderzoekers geven aan, bij sepsis tuberculosa acutissima sterk virulente tuberkelbacillen te hebben gevonden. Meestal ontleenen zij hun bewijsgrond aan het progrediente verloop van tuberculose bij proefdieren, die met de tuberkelbacillen waren ingespoten. Men is bij het bepalen van de virulentie aangewezen op proefdieren. In het grootste gedeelte van de gevallen waren deze proefdieren caviae. Om een indruk van de virulentie te krijgen is inspuiting van een willekeurig aantal tuberkelbacillen niet voldoende, maar men moet nauwkeurig doseeren met behulp van een reeks verdunningen. Het eenige geval van sepsis tuberculosa acutissima waarbij exacte virulentieproeven zijn gedaan, is dat van Jakobowicz.

Volgens Doerr en Gold moet men bij het begrip virulentie twee factoren onderscheiden, namelijk infectiositeit en pathogeniteit. De infectiositeit bestaat in het vermogen van de bacillen om zich te hechten en om de resistentie van den gastheer te overwinnen. De pathogeniteit uit zich in de pathologische werking en is in hooge mate afhankelijk van den sedert de enting verstreken tijd. De pathogeniteit wordt door deze onderzoekers ook genoemd virulentie in engeren zin. Men staat hier al dadelijk voor moeilijk-

heden, want bij de toch ongetwijfeld voorkomende latente infecties moet men wel infectiositeit en geen pathogeniteit aannemen. Nu is het niet mogelijk de infectiositeit van humane en bovine tuberkelbacillen voor de cavia te bepalen, aangezien dit proefdier voor deze typen van tuberkelbacillen „éénkiemsgevoeligheid” heeft. Bruno Lang veronderstelt ook bij den mensch de mogelijkheid van deze „éénkiemsgevoeligheid”. Voor de cavia is dit door vele onderzoekers bewezen. Doerr en Gold werkten met micrurgische methoden en spotten caviae in met een dosis van één tot tien bacillen; al deze dieren kregen een duidelijke entingstuberculose. Opvallend was echter het langzame verloop: er werd na 6 weken een locale tuberculose gevonden en in geen enkel geval gegeneraliseerde tuberculose. Dat dit niet was toe te schrijven aan de verzwakte virulentie van de gebruikte stammen, bewezen Doerr en Gold. Zij entten namelijk met verschillende cultuurverduunningen bij een aantal caviae. Het bleek nu, dat bij stijgende verduunning het tijdsverloop tusschen infectie en spontane exitus steeds toenam. Hieruit kan men de gevolgtrekking maken, dat groote entingshoeveelheden het verloop van de tuberculose bespoedigen, evenals het omgekeerde geldt. De vraag rijst echter of deze vertragende werking van minimale doses een algemeene regel is, of dat hier ook nog een invloed valt te bespeuren van den gebruikten stam. Doerr en Gold komen tot de conclusie, dat het toedienen van minimale infectiedoses op het beloop van het tuberculeuse proces veel meer invloed uitoefent dan verschillen in virulentie der onderscheidene stammen. Ook zeer veel andere onderzoekers beschrijven een geprotacheerd verloop van tuberculose bij minimale infectiedoses, onder anderen Heymann, Lange, Opitz en Sherifff. Het uiteindelijke lot van de cavia wordt door de minimale infectiedoses niet beïnvloed. De dieren sterven onherroepelijk. Het tijdsverloop tusschen injectie en overlijden kan echter bij minimale entingen met dezelfde cultures bij verschillende caviae wisselen, namelijk van 4 tot 7 maanden.

Ook bij hogere doseeringen vindt men variaties. Deze verschillen hangen ongetwijfeld samen met de individueele resistentie van de proefdieren. Bij de toepassing van verschillende methoden ter bepaling van de virulentie is gebleken, dat er vaak geen overeenstemming is tusschen het klinische verloop van de tuberculose bij den mensch en dat bij kunstmatig geïnfecteerde caviae, ja, zelfs zijn er vaak contradicties (Lange, Opitz en Sherifff, Griffith, Roloff en Pagel, en anderen). Opitz en Sherifff bijvoorbeeld werkten met progressieve verduunningsreeksen onder gelijktijdige contrôle van het aantal kiemen door parallelcultures. Zij gebruikten 23 verschillende stammen en kwamen tot de gevolgtrekking, dat de klinische vorm van tuberculose niet samenhangt met de experimenteel gevonden virulentie. Een soortgelijke conclusie maken Roloff en Pagel.

Zooals reeds is opgemerkt zijn zulke exacte virulentiebepalingen voor

sepsis tuberculosa acutissima slechts in één geval verricht (J a k o b o w i c z). Wel zijn er enkele onderzoekers, die op grond van het progrediente verloop van de tuberculose bij caviae, geënt met stammen van gevallen van tuberculeuse sepsis, een sterke virulentie aangenomen hebben — zooals V e l t e n en F a t u m en S i e g m u n d in zijn 6e geval. —. Maar zooals we zoo juist al gezien hebben, mag men aan dergelijke met willekeurige doses tuberkelbacillen verrichte waarnemingen niet veel waarde toekennen. Anders is het echter gesteld met het geval van J a k o b o w i c z. Hier werd de virulentie van de tuberkelbacillen bepaald door G o l d, één van de reeds meerdere malen aangehaalde onderzoekers, die tot de gevolgtrekking kwamen, dat de infectiedosis bij experimenteele tuberculose veel belangrijker is voor den afloop van het proces dan verschillen in virulentie. Het is hier de plaats om te vermelden, dat D o e r r en G o l d nog een restrictie maakten.

Zij schrijven namelijk: „ob es nicht doch Stämme gibt von denen ein einziger Keim oder weniger als zehn Bazillen genügen, um eine rasch fortschreitende, innerhalb weniger Wochen zum Tode führende Impftuberkulose mit annäherender Konstanz zu erzeugen, wollen wir nicht apodiktisch verneinen; wenn sie existieren, müssen sie jedenfalls sehr selten sein, und uns ist aus der Literatur kein sicheres Beispiel dieser Art bekannt.“ Het is nu wel merkwaardig, dat in later tijd juist G o l d, bij zijn onderzoek van J a k o b o w i c z' geval, zelf zoo'n stam schijnt gevonden te hebben. Ook hier verrichtte hij zijn micrurgische virulentieproeven en wel met het resultaat, dat in de hieronder volgende tabel, overgenomen van J a k o b o w i c z, is uitgedrukt:

Aantal dieren	Aantal kiemen	Tijd	Sectieresultaat
2	1	120 dagen (x)	negatief
2	2	{ 40 dagen (y) } { 120 dagen (x) }	negatief
2	3	{ 30 dagen (y) } { 120 dagen (x) }	inguinale klieren + negatief
2	4	116 dagen (x)	gegeneraliseerde tuberculose
2	5	{ 40 dagen (y) } { 104 dagen (x) }	inguinale klieren + gegeneraliseerde tuberculose
1	7	38 dagen (y)	inguinale en retrop, klieren +
1	9	37 dagen (y)	idem

(x) is gedood; (y) is dood door secundaire infectie.

Nu was bij vroegere onderzoeken van Doerr en Gold bij een minimale infectiedosis de tuberculose langen tijd beperkt gebleven tot de inguinale klieren. Slechts een enkele keer waren de retroperitoneale klieren ook aangetast. Zooals uit de tabel blijkt, trad bij dezen stam tweemaal een gegeneraliseerde tuberculose op, en wel met een infectiedosis van slechts 4 en 5 kiemen.

Jakobowicz verklaart zijn geval van sepsis tuberculosa acutissima dan ook door een infectie met zeer virulente tuberkelbacillen aan te nemen, maar houdt daarnaast toch ook rekening met den toestand van het individu.

Inderdaad is dit een overtuigend geval, maar helaas, voor zoover ik kon nagaan het eenige, dat op een dergelijke nauwkeurige wijze is onderzocht. Deze waarneming leert ons, dat men bij bepaalde gevallen van tuberculeuse sepsis met een sterke virulentie der tuberkelbacillen wel degelijk rekening moet houden. Met het feit, dat volgens Doerr en Gold dergelijke virulente stammen zeldzaam zijn, is in overeenstemming, dat ook het ziektebeeld van de sepsis tuberculosa acutissima geen alledaagsch verschijnsel is.

Een kort woord wil ik verder nog wijden aan de mogelijkheid van een sterke toxiciteit van tuberkelbacillen. Het is van belang om met het oog hierop onze aandacht te wijden aan de onderzoeken van van Deïnse in het Institut Pasteur. Deze onderzoeker gaat uit van den voor het eerst in 1882 door Yersin beschreven, kunstmatigen vorm van tuberculose bij konijnen, welke ingespoten zijn met aviaire tuberkelbacillen. Spuit men bij deze dieren één m.gram van een cultuuremulsie van vogeltuberkelbacillen in de oorvene, dan ziet men na een incubatie van 7 dagen geleidelijk de temperatuur stijgen tot 40 gr. en hooger. Gewichtsverlies gaat hiermee gepaard. De exitus volgt gemiddeld ongeveer 14 dagen na de injectie. De uitersten zijn gelegen tusschen 12 en 26 dagen. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek treft vooral de sterke zwelling van de milt, die meer dan 12 maal het normale volume kan overschrijden. Men krijgt op het eerste gezicht den indruk, met een geval van septichaemie te doen te hebben, temeer, daar men geen tuberkels ziet. Ook de lever is vergroot en bevat evenmin tuberkels. In de longen ziet men slechts hoogst zelden tuberkels en in de nieren ziet men deze nooit. Bij histologisch onderzoek vindt men in de longen interstitieele pneumonie, zelden een enkele tuberkel, in de nieren interstitieele nephritis, doch niets wat kenmerkend is voor tuberculose. In de milt vindt men inplaats van tuberkelvorming een sterke invasie van epithe-loidecellen; voorts necroses, bloeditstoringen en reuscellen. In de lever kan geringe tuberkelvorming voorkomen. Verder ziet men in lever en milt ongelooftelijke massa's bacillen.

Van Deïnse onderscheidt nu zuiver schematisch en willekeurig bij de werkzaamheid van de tuberkelbacil twee factoren :

a. Het vermogen om karakteristieke tuberkels te vormen, dat hij virulentie noemt ;

b. De neiging tot het verwekken van banale ontstekings- en ontaardings-verschijnselen, die hij toxiciteit noemt.

Het bleek nu, dat men *Yersin*-tuberculose bij het konijn ook kan verwekken met inspuitingen van gedoode tuberkelbacillen. Van tuberkelvorming was hierbij in het geheel niets te zien. Hieruit volgt dus, dat doode vogeltuberkelbacillen alléén den toxischen component bevatten. Deze bestaat in toxische stoffen, die uit het lichaam der bacillen ontstaan en overal in de weefselvochten binnendringen.

De *Yersin*-tuberculose nu treedt nooit vóór den 12en dag op. Deze termijn heeft het lichaam blijkbaar noodig om allergisch te worden. Hierna kan óf plotseling de dood intreden door shock, óf het dier wordt onder invloed van de giftigheid van de enorme hoeveelheden bacillen, waarvoor het nu gevoelig is geworden, kachectisch en overlijdt. Deze hypothese vindt steun in het feit, dat men door voorbehandeling met gedoode vogeltuberkelbacillen in de spieren kan bereiken, dat de konijnen reeds vóór den 12en dag aan *Yersin*-tuberculose sterven. Het ligt voor de hand om dit aan de nu reeds bestaande allergie te wijten. Ligt er echter langere tijd tusschen de voorbehandelende injecties met doode bacillen en de definitieve proefinjectie in de bloedbaan, dan krijgen de konijnen geen *Yersin*-tuberculose, maar sterven na enkele maanden aan gewone tuberculose. Deze laatste waarneming is vooral van belang. Volgens *van Deinsse* hebben we hier te doen met een desensibilisatie ten opzichte van den toxischen component van de tuberkelbacil. De bacillen behouden echter wel degelijk hun virulente eigenschappen, zooals blijkt uit het feit, dat de konijnen toch aan gewone tuberculose te gronde gaan.

Aan de vogeltuberkelbacil moet, volgens *van Deinsse*, een bijzondere giftigheid, een zoogenaamde „toxische factor”, die den „virulenten factor” in hevigheid overtreft, worden toegeschreven. Deze eigenschap van groote giftigheid is echter niet uitsluitend gekoppeld aan de aviaire tuberkelbacil. Ook bovine en humane tuberkelbacillen kunnen aanleiding geven tot banale ontstekings- en degeneratieverschijnselen. Ook met bovine bacillen kan men bij konijnen en caviae *Yersin*-tuberculose verwekken. Met humane bacillen kan dit ook bij caviae, bij konijnen echter slechts wanneer men hooge doses geeft.

Van Deinsse besluit zijn beschouwingen met de opmerking, dat er zich wellicht ook bij den mensch omstandigheden kunnen voordoen, die het mogelijk maken, dat een tuberculeuse infectie zich nu en dan uit in banale, niet-specifieke weefselveranderingen. De vraag doet zich nu voor, of dergelijke verhoudingen misschien bij sepsis tuberculosa acutissima in het spel

zijn. Wanneer we rekening houden met de bovenbeschreven waarnemingen van van Deinsen en zijn medewerkers, dan zijn er theoretisch de volgende twee mogelijkheden:

1. Sepsis tuberculosa acutissima treft individuen, die een bijzondere gevoeligheid ontwikkelen voor de toxinen van de tuberkelbacil; dit is een hypothese, die moeilijk te bewijzen valt;

2. Bij de tuberculeuse sepsis hebben we te doen met een tuberkelbacil, die bijzondere toxische eigenschappen bezit, of met andere woorden met een humane tuberkelbacil, welke, wat zijn toxische eigenschappen betreft, te vergelijken is met de vogeltuberkelbacil.

Om deze eventuele toxische eigenschappen na te gaan heb ik van mijn vierde geval een cultuuremulsie met een bepaald gewicht aan tuberkelbacillen intraveneus ingespoten bij twee konijnen. Uit cultureel onderzoek en dierproeven was gebleken, dat we te doen hadden met het humane type van tuberkelbacil.

Twee konijnen werden intraveneus ingespoten met respectievelijk $1\frac{1}{2}$ en 2 m.gram cultuuremulsie. Voor het opwekken van Yersin-tuberculose met vogeltuberkelbacillen is een intraveneuse dosis van 1 m.gram reeds voldoende. De dieren toonden in den eersten tijd in het geheel geen ziekteverschijnselen. Het gewicht bleef normaal. Ook uit het bloedbeeld, dat steeds normaal bleef, bleek, dat er geen sprake was van Yersin-tuberculose. Domanski, een medewerker van Van Deinsen, toonde namelijk bij de Yersin-tuberculose tusschen den 8en en 15en dag na de injectie een sterke anaemie aan, (maximaal tot 28 % haemoglobine), gecombineerd met een sterke monocytose (tot 60 %) en toxische veranderingen van de monocyten. De bovengenoemde proefdieren werden 3 maanden na de injectie met tuberkelbacillen gedood bij een nog goeden gezondheidstoestand. De obductie bracht bij het eerste konijn enkele tuberkels in de longen aan het licht, bij het tweede werden tuberkels in longen, lever, milt en nieren gevonden.

Redenen, om hier een sterkere dan normale toxiciteit van de tuberkelbacil voor het konijn aan te nemen, zijn hier dus niet. Voor andere diersoorten zijn de proeven niet herhaald. De geringe gevoeligheid van het konijn pleit er dus ook voor, dat er hier gewone humane tuberkelbacillen in het spel zijn.

Aan het einde van dit hoofdstuk kan samenvattend gezegd worden, dat er behoudens het ééne geval van Jakobowicz, weinig concrete gegevens bekend zijn, om de veronderstelling te wettigen, dat sepsis tuberculosa acutissima veroorzaakt wordt door een bijzonder soort van tuberculeuse infectie.

HOOFDSTUK VI

Bijzondere hoedanigheden van het individu bij sepsis tuberculosa acutissima

Voor het beloop van een infectieziekte zijn niet alleen de hoedanigheden van de verwekkende microörganismen van groot belang, doch ook de toestand waarin het individu verkeert. Deze regel geldt natuurlijk eveneens in hooge mate voor tuberculose. Volgens vele onderzoekers, bijvoorbeeld Jacobowicz, Loeschke, Pagel, Siegmund, Velten en Fatum en anderen, kan men uit de voor sepsis tuberculosa acutissima kenmerkende eigenschappen — de necrotische haarden, de vele tuberkelbacillen en het gemis aan tuberculeus granulatieweefsel — opmaken, dat elke reactie van den kant van het individu ontbreekt. De door deze ziekte getroffen en verkeerden dus in een toestand van anergie. Reeds bij het begin van de infectie is er een ontstentenis van alle afweerkrachten. Het gevolg hiervan is: een onbelemmerde haematogene uitzaaiing, zoodat er een foudroyante en ongehinderde ontwikkeling van de bacillen kan plaats hebben. Voor deze opvatting pleit, dat men bij de obductie meestal geen teekenen van een oud tuberculeus proces kan vinden, maar veelal wel de verschijnselen van een primaire infectie. Ook het feit, dat de tuberculine-reactie — in de zeer enkele gevallen, waarbij deze werd verricht — een negatief resultaat opleverde, wijst in de richting van anergie. Voorts kan men zich, omdat sepsis tuberculosa acutissima meestal bij individuen van oudere leeftijdsklassen voorkomt, een ontbreken van afweerkrachten, wanneer er van te voren geen tuberculeuse infecties zijn geweest, beter voorstellen. Deze waarnemingen hebben er toe geleid, dat men het als een specifiek kenmerk voor sepsis tuberculosa acutissima is gaan beschouwen, dat deze zich ontwikkelt bij oudere individuen, die nog niet met den tuberkelbacil in aanraking zijn geweest.

De voorliefde van sepsis tuberculosa acutissima voor den volwassen leeftijd is wel zeer opvallend. Slechts Hegler vermeldt een geval bij een kind en verder is er nog een mededeeling van Reilly en Bolin, die een acute gegeneraliseerde tuberculose beschreven hebben, bij een meisje van 10 maanden, onder den titel „acute generalized tuberculosis without typical tubercles”. Dit geval gelijkt in zeer vele opzichten op tuberculeuse sepsis. Het is echter door de betreffende auteurs niet als zoodanig geduid. Daarom heb ik het niet bij de casuïstiek van de sepsis tuberculosa acutissima ingedeeld. Alle andere gevallen betreffen volwassen personen. De meesten zijn zelfs ouder dan 30 jaar. Verder is bij de bespreking van het pathologisch-

anatomische beeld van de sepsis tuberculosa acutissima (bladz. 51) gebleken, dat er in vele gevallen òf een versch primair affect òf in het geheel geen oudere tuberculeuse veranderingen werden gevonden. De gevolgtrekking ligt voor de hand, dat de uitzaaiing van de tuberkelbacillen plaats vindt tijdens de ontwikkeling van den primairen haard en soms zelfs voordat de primaire haard tot ontwikkeling heeft kunnen komen. We moeten dus dergelijke gevallen rangschikken onder den postprimairen, of zelfs intraprimairen haematogenen uitzaaiingsvorm van tuberculose.

Dugge (1929) heeft als een der eersten gewezen op het ontbreken van oude tuberculeuse processen en op den ouderen leeftijd van de patiënten, hetgeen volgens hem bewijst, dat er hier zeer bijzondere immunologische verhoudingen in het spel zijn.

Loeschke (1932) wijst op de anatomische verschillen, die er bestaan tusschen miliaire tuberculose en sepsis tuberculosa acutissima en veronderstelt bij deze laatste aandoening een anergie of „dysergie” van het organisme. Dat voor het verloop van een tuberculeus proces de aard der bacillen van veel minder beteekenis kan zijn dan de toestand van het individu komt in het volgende door hem beschreven geval zeer fraai tot uitdrukking. Een jonge, krachtige vrouw met geringe longtopfibrose krijgt in de 5e zwangerschapsmaand pleuritis tuberculosa, die klinisch voorspoedig geneest. Kort voor het einde van de zwangerschap echter ontstaan de verschijnselen van miliaire tuberculose. Acht dagen na de geboorte van een normaal kind sterft de vrouw aan meningitis tuberculosa. Bij de obductie vond men algemeene miliaire tuberculose, meningitis tuberculosa, geringe longtopfibrose en — als rest van de pleuritis — een afgekapselde kaashaard tusschen long en diaphragma. Het kind sterft 4 weken na de geboorte aan een grootknobbelige tuberculeuse uitzaaiing in longen, milt, lever, nieren en bijbehorende lympeklieren. Bij microscopisch onderzoek blijken deze haarden te bestaan uit oedemateus necrotisch weefsel zonder tuberkelvorming en met ontelbare bacillen, terwijl leucocytaire reactie bijna volkomen ontbreekt. Loeschke neemt hier een placentaire tuberculeuse infectie aan. Helaas werd de placenta niet onderzocht. Hoewel moeder en kind dus door dezelfde tuberkelbacil besmet worden ontstond bij de allergische moeder miliaire tuberculose, bij het anergische kind echter een beeld dat herinnert aan sepsis tuberculosa acutissima. De placenta moet de sensibiliseerende moederlijke stoffen hebben tegengehouden. De afzonderlijke plaats, die dit geval inneemt, was reden om het niet bij de casuïstiek van de sepsis tuberculosa acutissima in te deelen.

Loeschke spreekt bij sepsis tuberculosa acutissima van „dysergie” van het organisme en verstaat hieronder de eigenaardige toestand, die zich kort na het begin van de infectie bij nog niet volbrachte sensibiliseering ontwikkelt: het zoogenaamde stadium anaphylacticum. „Es besteht ein völliges Darniederliegen der Abwehrkräfte, dasz den Bacillen starke An-

reicherung, Ausbreitung und Entfaltung erhöhter Giftwirkung gestattet, ein Zustand, der an das Verhalten des Körpers gegen die Primärinfektion erinnert, en auch wohl in einer Parallele zu ihr steht."

Ook P a g e l hecht groote beteekenis aan het feit, dat sepsis tuberculosa acutissima meestal bij oudere menschen gevonden wordt, tegelijk met een versche primaire infectie: „Die Sepsis tuberculosa acutissima als Erkrankung vorwiegend höheren Lebensalters lässt daher einen besonderen Stand der specifischen Empfindlichkeit erwarten." De onbegrensde uitbreiding van de haarden zonder weefselafweer wijst op een geringe „Durchseuchungswiderstand". Tuberculeuse sepsis gelijkt volgens P a g e l op apentuberculose (E. Fr ä n k e l); juist bij deze dieren is de waarde van de specifieke allergie, zooals Kalbfleisch, Noble en Stefko bewezen hebben, zeer gering.

Ook F i s c h e r, S i e g m u n d en V e l t e n—F a t u m nemen bij sepsis tuberculosa acutissima een volkomen gebrek aan afweerkrachten aan, op grond van het feit, dat het hier oudere individuen betreft, die nog nimmer met de tuberkelbacil in aanraking kwamen. F i s c h e r betoogt zelfs nadrukkelijk, dat het ontbreken van oude tuberculeuse processen een bijzonder kenteeken van tuberculeuse sepsis is. S i e g m u n d onderzocht zijn gevallen nauwkeurig op oude tuberculeuse veranderingen. Slechts in één geval werd er een oud verkalkt primair affect gevonden. In de overblijvende acht gevallen waren er geen aanduidingen van oude tuberculeuse processen. Het is volgens hem pathognomonisch, dat de voor de primaire infectie kenmerkende weefselreactie zich hierbij voortdurend uitbreidt, zonder dat er echter, zooals gewoonlijk, een specifieke ontstekingsreactie om den haard tot ontwikkeling komt. Juist dit duidt aan, dat ook de generalisatie van het tuberculeuse proces vanuit den primairen haard zich hier op een tijdstip ontwikkelt, waarbij een specifieke allergie, met ontstaan van antilichamen tegen de tuberkelbacillen en hun giften, nog niet gevormd is.

Indien zich na een primaire infectie geen specifiek reactievermogen ontwikkelt, dan ontstaat bij generalisatie van het proces het beeld van sepsis tuberculosa acutissima. Ook de typische bouw van de door haematogene versleeping zich ontwikkelende haarden gelijkt dan op die van den primairen haard. Er is, volgens S i e g m u n d, groote overeenkomst met de haematogene vroege generalisatie op den zuigelingenleeftijd, terwijl daarentegen aan de acute miliaire tuberculose met zijn kenmerkende tuberculeuse granuloomvorming een geheel andere reactietoestand ten grondslag ligt. Bij S i e g m u n d lezen we: „Das Krankheitsbild der Sepsis tuberculosa gravissima ist letzten Endes dadurch charakterisiert, dass bei einer tuberkulösen Infektion eine spezifische Allergie ausbleibt, dass also überall im Organismus jene primäre Reaktionslage herrscht, wie sie für die Ersteintrittsstelle der Tuberkelbazillen auch im frühen Kindesalter vorliegt und im Zusammenhang steht mit der auch hier zunächst völlig areaktiven nekrotisierenden geweblichen Veränderungen".

De meening, dat sepsis tuberculosa acutissima een vorm is van een tuberculeuse infectie, ontstaan op maagdelijken bodem, vindt min of meer steun in de waarnemingen, die men gedaan heeft bij gekleurde rassen. Zoo beschrijft *Gruber* bij Senegalnegers, die in Europa aan een primaire tuberculeuse infectie te gronde waren gegaan, een uitgebreide verkazing van vele lymphkliergroepen en vaak groote verkaasde haarden in lever en milt, terwijl de grootte van de primaire haard heel verschillend kan zijn, soms vond hij zelfs in het geheel geen primairen haard.

In dit verband is het ook van belang te wijzen op de onlangs verschenen studie van *Büngeler* over de tuberculose in warme landen (Brazilië). Deze onderzoeker heeft waargenomen, dat tuberculose op volwassen leeftijd in de tropen dikwijls in aansluiting aan een primaire infectie of reïnfectie een foudroyant beloop neemt. In den regel vindt men een groote verkaasde haard van *Ghon* met uitgebreide verkazing van de hilusklieren en vaak ook van de paratracheale en cervicale klieren. Een andere bijzonderheid is, dat de primaire longhaard groote neiging tot cavernevorming toont, wat tengevolge heeft, dat langs bronchogenen weg nieuwe longhaarden kunnen ontstaan. Deze haarden kunnen dan op hun beurt weer tot vorming van cavernes aanleiding geven. Op deze wijze ontstaat er gelijkenis met de galopperende zuigelingen phthisis. Histologisch vindt men een volkomen reactielooze verkazing, terwijl proliferatie van epitheloidcellen in latere stadia ontbreekt. In warme landen komt, volgens *Büngeler*, ook haematogene uitzaaiing in een vroeg stadium veelvuldiger voor dan in Europa. Deze haematogene uitzaaiing ontwikkelt zich vrij dikwijls in een vorm, die in Europa betrekkelijk zelden voorkomt, namelijk als een uitzaaiing die zich hoofdzakelijk localiseert in lever en milt. In deze organen vindt men dan talrijke erwt- tot boongroote haarden. Bij histologisch onderzoek blijken deze te bestaan uit verkaasd weefsel, dat zonder scherpe grens in de omgeving overgaat, terwijl epitheloidcellen en reuscellen van *Langhans* ontbreken. Ook hier ontstaan dus bij een tuberculeuse infectie op ouderen leeftijd reactielooze haarden, juist zooals we deze bij sepsis tuberculosa acutissima hebben leeren kennen, waarbij eveneens de voorliefde tot localisatie in lever en milt opvalt. Een punt van verschil tusschen deze „tropische tuberculose” en sepsis tuberculosa acutissima is echter de groote uitbreiding van den primairen haard met de cavernevorming bij de eerste. *Matisseck* vindt hierin voldoende reden om dezen door *Büngeler* beschreven vorm van tuberculose als een geheel ander proces op te vatten dan sepsis tuberculosa acutissima.

De tot dusver naar voren gekomen opvatting, dat sepsis tuberculosa acutissima een vorm van tuberculose is, die zich in aansluiting aan een late primaire infectie ontwikkelt, is op den keper beschouwd niets meer dan een nadere omschrijving van het ziektebeeld. Een verklaring is het niet. Immers, de vraag waarom een ouder individu, dat voor het eerst met tuberkelbacillen

wordt besmet, niet in staat is om op afdoende wijze te reageeren, blijft onbeantwoord. Indien het zeker was, dat elke primaire tuberculeuse infectie op ouderen leeftijd een ongunstig beloop nam, dan zou het in zekeren zin een bevredigende opvatting zijn. Dit is echter niet het geval. Over de primaire tuberculeuse infectie is, niettegenstaande zeer vele onderzoeken, in het algemeen nog slechts weinig met zekerheid bekend. Behalve B ü n g e l e r, die boven reeds aangehaald is, zijn er ook enkele andere onderzoekers, die op een vroegtijdige uitzaaiing van het tuberculeuse proces van een primaire infectie op ouderen leeftijd, dus op een geringeren weerstand van het oudere individu, gewezen hebben (L i e b e r m e i s t e r, B e i t z k e). Hun aantal is echter niet groot. Daartegenover staat, dat men tegenwoordig door uitgebreide systematische onderzoeken met de tuberculine-reactie meer en meer tot de conclusie is gekomen, dat een primaire tuberculeuse infectie op volwassen leeftijd lang niet tot de zeldzaamheden behoort, terwijl men tevens kon vaststellen, dat de prognose hiervan doorgaans gunstig is (Meyers, Chiu en Streukens, Ljung, Koester, Courcoux en Alibert, Br. Lange, Joress, Stewart, Koch, Bernard en Weil en vele anderen). In ons land kon Straub, op hoofdzakelijk anatomische gronden, geen aanwijzingen vinden voor een bijzonder groote gevoeligheid der jeugdige volwassenen voor de eerste besmetting met den tuberkelbacil. De vrij groote veelvuldigheid, waarin men bij sepsis tuberculosa acutissima een versch intestinaal primair affect heeft gevonden, was voor enkele onderzoekers, onder anderen Esser en Jakobowicz, aanleiding om in dit feit de oorzaak voor het abnormale beloop van het tuberculeuse proces te zoeken. Het is echter geenszins een specifiek kenmerk voor de tuberculeuse sepsis. R a g n o t t i vond namelijk op 1000 obducties 36 gevallen van late primaire infectie bij volwassenen. In 28 % van deze 36 gevallen was het primaire affect gelocaliseerd in den darm, vaak zonder dat er ziekteverschijnselen waren ontstaan. Hieruit blijkt, dat een primaire intestinale infectie op den volwassen leeftijd, evenals bij kinderen volledig onbemerkt overwonnen kan worden.

Uit dit alles volgt, dat voor de verklaring van sepsis tuberculosa acutissima de geringe weerstand van het oudere individu in het algemeen zeker niet toereikend is, doch dat hierbij ook individuele factoren in aanmerking moeten worden genomen. Tenslotte is het ontbreken van oude tuberculeuse veranderingen bij sepsis tuberculosa acutissima, hoewel veelvuldig, toch zeker geen regel. Zooals uit de besprekingen op bladz. 52 gebleken is, zijn er vrij veel gevallen van tuberculeuse sepsis, waarbij wel degelijk oude, meestal genezen tuberculeuse veranderingen werden aangetroffen. Voor dergelijke gevallen moet men volgens deze opvatting dan een secundaire anergie aannemen, waarbij een in de jeugd verworven specifiek reactievermogen in den loop der jaren verloren is gegaan. In zeer enkele gevallen vond men een

weinig actieve, doch niet genezen orgaantuberculose (v o n W y s z en het geval vermeld op blz. 65. Hier wordt de veronderstelling, dat een volledige anergie voor het foudroyante verloop van sepsis tuberculosa acutissima verantwoordelijk is te stellen, wel heel moeilijk. Het door mij op bladz. 54—59 besproken eigen geval is in dezen leerzaam. Er werden bij de obductie geen oude tuberculeuse processen gevonden, terwijl de tijdens het leven verrichte reactie van P i r q u e t zwak positief was. Weliswaar is dit tot dusver het eenige geval met een positieve reactie van P i r q u e t, maar deze reactie werd slechts zelden uitgevoerd, zoodat er geen verstrekkende gevolgtrekkingen uit mogen worden gemaakt. Toch toont dit aan, dat het volkomen ontbreken van tuberculeus granulatieweefsel bij sepsis tuberculosa acutissima samen kan gaan met een zekere gevoeligheid voor tuberculine. Op volledige anergie wijst dit zeker niet.

Deze overwegingen doen ons aan de mogelijkheid denken, dat er, naast specifieke invloeden, ook onspecifieke voorwaarden kunnen zijn, die een verklaring zouden kunnen geven voor het beeld van sepsis tuberculosa acutissima. Zoo neemt v o n W y s z in zijn eerste geval aan, dat de sterke roentgenbestralingen van de tuberculeuse halsklieren de oorzaak zijn van het uitbreken van tuberculeuse sepsis. In zijn achtste geval komt een sinds jaren bestaand lymphogranuloom hiervoor in aanmerking. Bij zijn derde geval veronderstelt hij zelfs, dat een sterke psychische emotie het tuberculeuse proces ongunstig beïnvloedde. Het komt ons echter voor, dat wij onder de niet-specifieke invloeden, die een verklaring zouden kunnen geven, wel in de eerste plaats in aanmerking moeten nemen de dikwijls ernstige veranderingen in het bloed, die in vele gevallen van sepsis tuberculosa acutissima worden aangetroffen. Immers, het zou kunnen zijn, dat deze niet het gevolg zijn van de ziekte, doch dat zij als zelfstandige factor mede van beslissenden invloed zijn op het eigenaardige beloop van het tuberculeuse proces. Hiermede rijst de vraag, of er misschien sprake is van een primaire afwijking van het bloedvormende stelsel, of dat toch de bloedafwijkingen secundair zijn. In het volgende hoofdstuk willen wij deze vraag aan een nader onderzoek onderwerpen.

HOOFDSTUK VII.

Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen bloedziekte en tuberculose

In dit hoofdstuk zal worden nagegaan, in hoeverre bloedziekten van beteekenis kunnen zijn bij het ontstaan van tuberculeuse sepsis. Tevens zullen we, voor zoover noodig, bespreken, wat er tot dusverre bekend is over het verband tusschen bloedziekte en tuberculose in het algemeen. Dat er zeer dikwijls sterke veranderingen van het bloedbeeld bij sepsis tuberculosa acutissima voorkomen, is uit de bespreking van de gevallen uit de literatuur en van de eigen gevallen duidelijk gebleken. Deze veranderingen van het bloedbeeld kunnen zóó sterk op den voorgrond staan en het klinische beeld zóó volkomen beheerschen, dat de clinicus uitsluitend denkt aan een bloedziekte en niet aan tuberculose. Vaak wordt er een sterke leucopenie of agranulocytose gevonden. Ook bloedbeelden, welke gelijkenis toonen met dat van acute leucaemie, zijn bekend. Verder vinden we gevallen vermeld van het samengaan van chronische leucaemie en tuberculeuse sepsis. R e n n e n en L e d e r e r beschreven verder ieder een geval met sterke vermeerdering van het aantal roode bloedlichaampjes. Van een eenheid van de veranderingen in het bloedbeeld is dus geen sprake. Over het algemeen kan wel gezegd worden, dat leucopenie één der constantste verschijnselen is. Vanaf geringe leucopenieën vindt men, via een matige afneming van het aantal witte bloedlichaampjes, alle overgangen naar echte agranulocytose. Leucocytose wordt veel minder dikwijls gevonden en dan eigenlijk alleen maar in combinatie met een sterke vermeerdering van de onrijpe vormen van de granulocytenreeks.

Wat de beteekenis van deze veranderingen van het bloedbeeld betreft, zijn er twee tegenovergestelde opvattingen. Volgens de eerste opvatting zijn de veranderingen van het bloedbeeld — leucopenie, agranulocytose, panmyelophthise, myeloïde reactie — het gevolg van de ernstige, acute, haematogene tuberculose; hierbij neemt men dus aan, dat er een beschadiging van het haemopoëtische weefsel ontstaat, hetzij door tuberculeuse intoxicatie, hetzij rechtstreeks door localisatie van de necrotische haarden in deze organen. Volgens de tweede opvatting zou sepsis tuberculosa acutissima gekoppeld zijn aan een aangeboren, constitutionele of verworven zwakte van het haemopoëtische systeem. Met andere woorden: een reeds bestaande aan-doening van de bloedbereidende weefsels zou een dusdanig gebrek aan

afweerkrachten met zich mee brengen, dat een tuberculeuse infectie vrij spel heeft, tengevolge waarvan het beeld van tuberculeuse sepsis zou ontstaan.

Bij oppervlakkige beschouwing denkt men, zoo meent Siegmund, wel het eerste aan de tweede mogelijkheid, dus dat de aandoening van de bloedbereidende weefsels primair is. De bewijzen hiervoor kan men echter volgens hem niet leveren. In de meerderheid van de acht door hem onderzochte gevallen was het onmogelijk ook maar de geringste aanknoopingspunten voor de opvatting te vinden, dat reeds vóór het ontstaan van de tuberculose een bloedziekte of een neiging hiertoe bestond. Vooral Siegmund's 6e geval is, wat dit betreft, volgens hem zeer overtuigend. Bij dezen patiënt was namelijk bij toeval bekend geworden, dat ongeveer een half jaar vóór het begin van de acute ziekte het bloedbeeld geheel normaal was. Een uitzondering maakt Siegmund voor de gevallen van chronische leucaemie. Hierbij zijn namelijk de bewijzen overduidelijk, dat vóór het uitbreken van de tuberculeuse sepsis de leucaemie reeds bestond, zoodat aangenomen mag worden, dat de leucaemie een verandering van den reactietoestand van het individu teweeg gebracht heeft, welke zich uitte in a-reactieve gegeneraliseerde processen in aansluiting aan tuberculeuse infectie. Deze veranderingen van het bloedbeeld moet men, zoo meent Siegmund, vergelijken met die bij typhus. Er ontstaat toxische beschadiging van de bloedcellen, zoowel in de bloedbaan als in de haemopoëtische weefsels. In de daarop onderzochte gevallen heeft hij steeds beschadiging van het beenmerg gevonden. Deze bestonden niet alleen in kenmerkende necrotische haardjes, maar ook in serofibrineuse exsudatie en in veranderde samenstelling der cellen met degeneratieve veranderingen van protoplasma en kernen.

Von Wysz daarentegen is veel meer een voorstander van de andere opvatting. Volgens dezen onderzoeker blijkt bij de bestudeering van de gevallen van tuberculeuse sepsis, dat deze aandoening kan ontstaan op den bodem van verschillende bloedziekten, zooals leucaemie, polycythaemie en perniciose anaemie. Het komt dus niet zoozeer aan op den aard van de bloedziekte, als wel op het bestaan van een beschadiging van het beenmerg als zoodanig. Wél neemt hij aan, dat er verschillende gevallen zijn, welke meer beloopt onder het beeld van agranulocytose en waarbij men moet aannemen, dat bloed en haemopoëtische organen door de septische infectie beschadigd worden. In de andere gevallen is het echter omgekeerd. De cachexie, welke ten gevolge van de aandoening van het beenmerg en van de bloedbereidende organen is ontstaan, levert een praedispositie tot necrotische processen in de door de infectie met tuberkelbacillen getroffen organen.

Ongeveer dezelfde meening is Matisseck toegedaan. Hij is het in zooverre met Siegmund eens, dat de sub finem vitae vaak voorkomende uitzwerming van onrijpe witte bloedlichaampjes in den zin van acute leucamie

en de dikwijls waargenomen progrediente vermindering van witte bloedlichaampjes op de wijze van agranulocytose of panmyelophthise, in vele gevallen als een werking van het tuberculo-toxine kan worden opgevat. Daarnaast is er echter een reeks van gevallen, waarin zonder twijfel vóór het optreden van de tuberculose al een bloedziekte bestond.

Voor beide meeningen valt veel te zeggen. Geen van de drie genoemde onderzoekers neemt dan ook een absoluut standpunt in. De moeilijkheid ligt in het feit, dat de juiste gang van zaken vaak zoo moeilijk is te reconstrueeren; men moet, om uit te maken of er vóór het uitbreken van de tuberculose al verschijnselen van een bloedziekte waren, in hoofdzaak afgaan op anamnestiche gegevens, omdat de patiënten meestal pas met een volledig ontwikkeld septisch ziektebeeld in observatie komen. Daarbij komt dan nog, dat het begin van de tuberculeuse infectie lang niet altijd met zekerheid is vast te stellen, terwijl enkele bloedziekten, zooals agranulocytose en acute leucaemie, op zichzelf al acuut kunnen beginnen en een snel beloop nemen. Daarom heeft, mijns inziens, het feit, dat Siegmund in zijn 6e geval van tuberculeuse sepsis met sterke bloedafwijkingen — leucopenie en anaemie — toevallig de afwezigheid van bloedafwijkingen een half jaar voor de ziekte heeft kunnen vaststellen, weinig waarde voor de beoordeeling of de bloedziekte primair of secundair is. Op dezelfde moeilijkheid, die zich hier bij de tuberculeuse infectie voordoet, stooten we in nog grootere mate bij alle mogelijke andere soorten van infectie. We bevinden ons hier in één van de meest problematische gebieden van de haematologie. Agranulocytose, panmyelophthise en acute leucaemie belopen meestal alle onder het beeld van een acute infectieziekte. Ook hier weer dezelfde strijdvrage: de eene meent dat de bloedziekten primair zijn en een verhoogde gevoeligheid voor infecties teweeg brengen, de andere denkt aan een beschadiging van het beenmerg door de infectie met als gevolg een vermindering van het aantal leucocyten of een uitzwerming van jeugdvormen. Nog altijd houdt een aantal haematologen aan de infectieuze genese van acute leucaemie vast.

Hoewel de eerste theorie wel als de meest aanvaardbare en waarschijnlijkste is te beschouwen, moeten we aan den anderen kant niet vergeten, dat er bepaalde infectieziekten zijn, waarbij we een duidelijke specifieke werking op het beenmerg kennen, bijvoorbeeld de beschadiging van het leucocytaire apparaat bij typhus. Ook leucaemoide reacties bij septische toestanden zijn wel bekend, beelden die vloeiende overgangen kunnen toonen naar echte acute leucaemie en er soms in het geheel niet van zijn te onderscheiden. We zullen de afzonderlijke groepen van bloedsveranderingen bij sepsis tuberculosa acutissima nagaan en daarbij in hoofdzaak gebruik maken van dezelfde indeeling, die ik ook bij de bespreking van de casuïstiek heb aangewend.

a. Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen chronische myeloid leucaemie en tuberculose.

In de literatuur ben ik 6 gevallen tegengekomen, waarbij tuberculeuse sepsis samenging met chronische myeloide leucaemie. In al deze 6 gevallen is het boven allen twijfel verheven, dat de chronische leucaemie reeds bestond, vóór het tot stand komen van de uitzaaiing van de tuberkelbacillen. Een door de tuberculeuse infectie veroorzaakte leucaemoide reactie komt hier dus zeker niet in aanmerking.

In het geval van *Krasso en Nothnagel* bestond de leucaemie al 4 jaar vóór het uitbreken van de acute ziekteverschijnselen, die het gevolg bleken te zijn van tuberculeuse sepsis. In de gevallen van *Fischer—Gosau* en in dat van *Siegmond* werden de patiënten geruimen tijd vóór de ontwikkeling van de acute ziekteverschijnselen behandeld voor chronische leucaemie. *Fischer* en *Gosau* dachten tijdens de klinische observatie aan een acute exacerbatie van de bestaande chronische leucaemie. In het 3e geval van *Von Wysz* bestond de leucaemie reeds 3 jaar vóór het uitbreken van de tuberculeuse sepsis. Ook in de twee laatste, door *Matisseck* medegedeelde gevallen betrof het patiënten, die bekend waren als lijdende aan chronische myeloide leucaemie.

Een bijzonderheid bij vele van deze gevallen is een sterke afnemning van het aantal leucocyten tijdens de acute ziekte, gepaard met een vermindering van de onrijpe vormen, kortom, min of meer een teruggang van het leucaemische beeld. Zoo daalde het aantal leucocyten :

bij het geval van *Krasso en Nothnagel* van 27.100 op 4250 ;

bij het geval van *Fischer—Gosau* van 304.400 op 10.300 ;

bij het 3e geval van *von Wysz* van 26.000 op 7600 (nadat vóór de arseenbehandeling het aantal leucocyten 281.600 bedroeg).

Bij het 2e geval van *Matisseck* van 100.000 op 4900.

Siegmond vermeldt zelfs een geval met volledige verdwijning van het leucaemische bloedbeeld onder invloed van de acute ziekteverschijnselen. Alleen in het 2e geval van *Matisseck* werd er ook in de laatste dagen vóór den dood een steeds toenemende vermeerdering van het aantal leucocyten waargenomen.

Dit aantal van 6 gevallen, waarbij de tuberculeuse sepsis gecombineerd voorkomt met chronische myeloide leucaemie, is op het totale aantal gevallen van sepsis tuberculosa acutissima te groot om als een toevallige combinatie van deze ziekteprocessen te kunnen worden opgevat. We moeten daarom aan de leucaemie een oorzakelijk moment toekennen bij het tot stand komen van dezen abnormalen vorm van tuberculeuse infectie. Een oogenblik zouden we nog aan de mogelijkheid kunnen denken, dat de dikwijls toegepaste intensieve therapeutische röntgenbestralingen bij chronische leucaemie een

oud tuberculeus proces hebben geactiveerd of een versche tuberculeuse infectie vrij spel hebben gelaten, waardoor een uitzaaiing is ontstaan in den zin van tuberculeuse sepsis. Het geval van von Wysz maakt deze veronderstelling echter onwaarschijnlijk. Hierbij wordt namelijk nadrukkelijk vermeld, dat de patiënt alleen met arseenkuren en niet met roentgenbestraling werd behandeld. De leucaemie zelve moet in deze gevallen dus wel degelijk verantwoordelijk gesteld worden voor het optreden van de tuberculeuse sepsis!

In dit verband is het noodzakelijk de gegevens betreffende de combinatie van leucaemie en tuberculose in het algemeen te beschouwen om een mogelijke wisselwerking tusschen deze twee aandoeningen te kunnen bestudeeren. Matthes en Staehelin zijn de meening toegedaan, dat men deze ziekten zelden samen ziet voorkomen, terwijl bijvoorbeeld Schilling, Holler en Jaffé veronderstellen, dat de combinatie leucaemie en tuberculose veelvuldiger is. De opvatting, die vroeger vaak is gehuldigd, dat tuberculose een aetiologische rol kan spelen voor het ontstaan van leucaemie, heeft eigenlijk alleen nog maar historisch belang. Wij willen hiervan enkele onderzoekers aanhalen. Zoo is er een mededeeling van Castronuovo, die een geval van leucaemie vermeldt, waarin bij de obductie tevens tuberculeuse haarden in de bijnieren gevonden werden. Hij houdt rekening met de volgende drie mogelijkheden: 1e kan er een toevallige combinatie van de twee aandoeningen zijn, 2e kan de leucaemie activeerend op de tuberculose gewerkt hebben en 3e kan de leucaemie door de tuberculose verwekt zijn.

Volgens Rietti vindt men in leucaemisch weefsel somtijds zuurvaste staafjes, een omstandigheid, die volgens dezen onderzoeker op een eventuele tuberculeuse aetiologie van de leucaemie zou kunnen wijzen.

Hemmerling en Schleussing (1927) nemen eveneens een causalen samenhang tusschen deze twee aandoeningen aan. Zij komen aan de hand van twee gevallen van met leucaemie gecombineerde tuberculose tot de conclusie, dat, aangezien het tot nu niet gelukt is om voor de leucaemie een specifieke verwekker te vinden, het best mogelijk is, dat we hier met „onspecifieke prikkels” te doen hebben. Dit kan dan „één of andere” infectie zijn, in dit geval de tuberculose. Ook Swirtschewskaja is dezelfde meening toegedaan. Zij gelooft niet in een toevallig samengaan van de twee aandoeningen, maar denkt, dat de leucaemie het gevolg is van de tuberculeuse infectie, vooral omdat we volgens de onderzoekingen van Koizumi weten, dat er bij aan tuberculose gestorven patiënten zeer dikwijls tuberkelbacillen in het beenmerg kunnen worden aangetoond. We kunnen dan ook volgens haar geen onderscheid maken tusschen „secundaire” leucaemie ontstaan door infectieziekten en „primaire idiopathische” leucaemie.

Volgens Secco kan men een verband tusschen leucaemie en tuberculose niet zoo maar van de hand wijzen. Hij beschreef drie gevallen, die aan-

vankelijk hun beloop hadden onder het beeld van tuberculose. In twee gevallen werden tuberkelbacillen aangetoond. Tevens bestonden er clinische verschijnselen van leucaemie. Volgens de anamnese was de tuberculose de primair zich ontwikkelende ziekte. Deze onderzoeker gelooft, dat de leucaemie door tuberculose veroorzaakt kan worden, doordat de prikkel van het tuberculeuse virus bij personen met een daarvoor geschikte constitutie, leucaemie kan verwekken. Een soortgelijk geval beschreven *Emile Weil, Isch-Wall en Pollet*. Hierbij werd de diagnose leucaemie door obductie bevestigd, terwijl er bovendien in halsklieren en milt tuberkelbacillen werden gevonden. Zij houden rekening met het ontstaan van leucaemie door tuberculose, zijn echter niet zoo positief in hun meening als *Secco*. Ook *Nanta* acht een infectieuze genese van de leucaemie niet onmogelijk.

Tegenwoordig, nu de meening, dat de echte chronische leucaemie als een tumor moet worden opgevat, meer en meer veld wint, kunnen we ons moeilijk met een dergelijke voorstelling vereenigen. We trachten scherp te onderscheiden tusschen echte leucaemie en leucaemoide of myeloide reactie, alhoewel dit somtijds moeilijk is.

In hoeverre tuberculose aanleiding kan geven tot een myeloide reactie, zullen we aanstonds nader bespreken. Eerst willen we die gevallen nagaan, waarbij zonder twijfel echte chronische leucaemie bestond, vóór het tot stand komen van tuberculose, of waarbij een oude tuberculeuse infectie door leucaemie geactiveerd werd. We kunnen ons bepalen bij de myeloide leucaemie, aangezien de combinatie van lymphatische leucaemie en tuberculeuse sepsis zelden beschreven is.

Alleen *Harbitz* beschrijft een geval onder de titel: „Acute atypical” miliary tuberculosis, without macroscopically evident findings, cases showing the clinical picture of lymphatic leucaemie. (*Acta tuberc. Scand.* 10, 59, 1936).

Reeds in 1903 verzamelde *Sussmann* 25 gevallen van chronische leucaemie, gecombineerd met tuberculose, welke hij op de volgende wijze indeelde:

1e. Gevallen met obsolete tuberculose, die door een zich ontwikkelende leucaemie niet beïnvloed werden.

2e. Gevallen met oude, latente tuberculose, die onder invloed van leucaemie opflikkerden.

3e. Gevallen waarbij leucaemie de primaire ziekte was en waarbij de weerstand dusdanig verminderde, dat een versche tuberculeuse infectie begunstigd werd.

Nanta, die in 1913 de gevallen van leucaemie en tuberculose verzamelde, geeft ongeveer dezelfde indeeling.

Het is moeilijk de verhouding tusschen deze verschillende rubrieken te bepalen. Dit zou slechts aan de hand van een zeer groot sectiemateriaal mogelijk zijn. Ons interesseeren alleen die gevallen waarbij een wederzijdsche

beïnvloeding van leucaemie en tuberculose blijkt te bestaan. Afzonderlijk zullen achtereenvolgens de invloed van leucaemie op tuberculose en die van tuberculose op leucaemie worden nagegaan.

1. Invloed van leucaemie op tuberculose.

Er is een aantal gevallen bekend van leucaemie en tuberculose, waarbij we niet een toevallige combinatie mogen aannemen, maar veeleer moeten veronderstellen, dat de leucaemie begunstigend werkte op het tuberculeuse proces. Meestal betreft het gevallen, waarbij de uiteindelijke doodsoorzaak is gelegen in een algemeene tuberculeuse uitzaaiïng.

Van bijzonder belang in verband met tuberculeuse sepsis zijn die gevallen, waarbij ook het beeld van de tuberculose van den norm afwijkt.

Zoo vermeldt Brückmann een geval met zoo weinig kenmerkende macroscopische veranderingen aan de klieren, dat hij eerst dacht, „dass es sich um eine Leukämie handelt und für Tuberkulose keine Anhaltspunkte aufzufinden sind.”

Opmerkelijke histologische bijzonderheden beschreef Mönckeb erg bij een geval van leucaemie met tuberculose. Het betrof een 23-jarige man, die sedert ongeveer een jaar, voordat hij in het ziekenhuis werd opgenomen, klachten had gekregen over een opgezet gevoel in den buik, terwijl hij ook sterk vermagerd was. In de kliniek vond men verschijnselen van leucaemie.

Bloedbeeld: Erythrocyten 2.156.000: Hb. 25 %; Leucocyten 220.000; waaronder enkele myeloblasten en 60 % myelocyten. Veel klierzwellingen. Miltvergrooting. Ondanks roentgenbestralingen en arseentoediening trad er echter geen verbetering in den algemeenen toestand op. Er was geen enkele aanwijzing voor tuberculose.

Obductie: Behalve verschijnselen van leucaemie vond men ook uitgebreide tuberculose. In de bovenkwab van de linker long was een verkazende pneumonie; er waren verkaasde bronchiale, mediastinale, supraclaviculaire, retroperitoneale en portale klieren. De meest versche veranderingen toonden de retroperitoneale klieren, die zelfs bij macroscopisch onderzoek niet duidelijk tuberculeus waren. De vergroote lever (3700 gram) was doorzaaid met tuberkels. De enorm groote milt (3750 gr.) bevatte infarctvormige necroses, maar geen macroscopisch duidelijke tuberculose.

Bij microscopisch onderzoek toonden de tuberculeuse afwijkingen in longen, klieren en lever geen bijzonderheden. Een soortgelijk histologisch beeld zou men ook zonder leucaemie kunnen vinden. Het tuberculeuse weefsel scheen overal in een vroeg stadium tot verkazing te neigen. Anders was het echter in de milt. Hier vond Mönckeb erg abnormale beelden: necrotische haardjes met veel kernkrumels, zonder lymphocytenzoom of palissadestand van fibroblasten. Slechts hier en daar was een enkele atypi-

sche reuscel van L a n g h a n s te ontdekken. In deze haarden waren enkele, blijkbaar gedegenerende tuberkelbacillen aan te toonen.

Dergelijke veranderingen vond ook F r a n c k s e n bij een geval van leucaemie met tuberculose. Deze onderzoeker spreekt van een proces, dat in alle organen met een uitgebreide snelle verkazing gepaard gaat, maar nergens zoo sterk als in de milt. M ö n c k e b e r g meent echter, dat hier geen sprake is van verkazende tuberkels, maar van primair door de tuberkelbacillen veroorzaakte necroses.

N a n t a vermeldt een geval van een 41-jarigen man, die sedert enkele maanden lijdende was aan myeloide leucaemie. Het aantal leucocyten bedroeg 195.000, met 33 myelocyten. Er was sterke vergrooting van lever en milt.

Bij de o b d u c t i e werden, behalve verschijnselen van leucaemie, oude tuberculeuse, gedeeltelijk verkalkte, haarden in longen en mediastinale klieren gevonden, benevens een recente uitzaaiing in het peritoneum en vermoedelijk ook in lever en milt. In laatstgenoemde organen vond men althans geelachtig gekleurde, niet verweekte haardjes.

Bij m i c r o s c o p i s c h o n d e r z o e k werden in het peritoneum aan de oppervlakte necrotische plekken waargenomen, met een aanduiding van een vage structuur en veel leucocyten. Een lymphocytenzoom en reuscellen van L a n g h a n s ontbraken! Aan de peripherie van de haarden waren veel tuberkelbacillen. De necrotische haarden in lever, longen en bronchiale klieren hadden dezelfde kenmerken. In de lever bevond zich verder een linzegroote, vaste haard, omgeven door een zoom van myeloide cellen, waarin ook lymphocyten, epitheloidecellen en eosinophielen. Een bronchiale klier was volkomen necrotisch, omgeven door fibreus weefsel. N a n t a beschrijft dit geval als een nieuwen vorm van tuberculose: necrotische haarden, rijk aan bacillen, zonder reuscellen, zonder lymphocytenophooping, zonder epitheloidecellen, terwijl de haarden zijn omgeven door elementen van de myeloide celreeks.

Tenslotte is er nog een soortgelijk geval van K r ü c k e m e y e r. Een 52-jarige man kreeg sedert December 1936 last van hoesten en een drukkend gevoel in den buik. Bij opneming op 30 April 1937 bleek hij een sterk vergroote milt en een leucaemisch bloedbeeld te hebben: erythrocyten 3.050.000; Hb. 40 %; leucocyten 290.000, waaronder 2 % myeloblasten, 7 % promyelocyten, 39 % myelocyten en 22 % metamyelocyten. Hij reageerde goed op Roentgenbestraling, waardoor daling van het aantal leucocyten tot 30.000 volgde en teruggang van den leucaemischen milttumor. In Augustus verergerde de toestand. Hij kreeg koorts. Het aantal leucocyten daalde zonder bestraling tot 3000: 13 % myelocyten en 8 % metamyelocyten. Exitus op 20 Augustus.

Van de o b d u c t i e wordt hier slechts als belangrijkste het volgende vermeld. De milt weegt 1530 gram en is doorzaaid met zandkorrelgroote, gele haardjes. Lever 2425 gram met vele speldeknopgroote, grauwe haardjes. Langs

de buikaorta veel boongroote weeke klieren. In de nieren veel gele haardjes met een rooden hof. De longtoppen zijn met den borstwand vergroeid. Diffuus verspreid zijn er vele kazige, grauwe haardjes. In de hilusklieren droge, kazige massa's. Dergelijke klieren om de trachea. Bij *microscopisch onderzoek* vond *Krücke meyer* in de lever necrotische haarden met opvallend weinig reactie. Soms ook knobbeltjes met een lymphocytenzoom en enkele reuscellen van *Langhans*. Géén leucaemische infiltraten. In de milt vlekkelijke necroses zonder reactie. Soms is er een zoom van epitheloidecellen zichtbaar. Vele reuscellen met onregelmatige kernen. Er zijn slechts aanduidingen van leucaemische infiltraties. In de hilusklieren necrose, misschien het begin van tuberkelvorming. De paratracheale klieren daarentegen zijn verkaasd en toonen randinfiltraten met reuscellen van *Langhans*. De femurschacht bevat vetmerg, geen leucaemische infiltraten. Het histologische beeld van het merg in femurhals en wervels en dat van de milt kon na nauwkeurig onderzoek de clinische diagnose chronische leucaemie bevestigen.

Quincke beschrijft bij een geval van leucaemie en tuberculose, dat aanstonds nader besproken zal worden, een eigenaardigen vorm van tuberculose in de milt. Naast infarctvormige litteekens was er een duiveneigroote haard van grijsgrauw brokkelig weefsel, met een hyperaemischen hof er omheen. Verder bevatte de milt vele erwtgroote, geelwitte en grauwoode necrotische haardjes. De lever was bezaaid met speldeknopgroote, grauwe haardjes. Helaas worden hierover geen histologische gegevens vermeld. Zooals uit deze opsomming blijkt, zien we bij tuberculose, die op den bodem van een leucaemie ontstaat, soms abnormale beelden, namelijk necrotische haarden met ontbreken van het voor tuberculose zoo kenmerkende granulatieweefsel. Met andere woorden: we zien hier weer een a-reactieven vorm van het tuberculeuse proces.

Hoewel in deze gevallen het a-reactieve karakter van de haarden niet zoo duidelijk is als bij tuberculeuse sepsis en dit ook slechts in bepaalde organen wordt aangetroffen, terwijl in andere organen het gewone beeld van tuberculose wordt gevonden, meen ik toch wel te mogen concludereen, dat hier een zekere analogie is. Als uiterste hebben we dan dus de tuberculeuse sepsis, waarbij de haarden alle een a-reactief karakter dragen, terwijl er daarnaast blijkbaar geleidelijke overgangen zijn naar een chronischer proces, waarbij in sommige organen gewoon tuberculeus weefsel voorkomt, maar in andere organen a-reactieve tuberculeuse haarden worden gevonden. Reeds hier zij er op gewezen, dat deze a-reactieve haarden vooral in milt, klieren en lever voorkomen, dus in die organen, die te zamen als haemopoëtisch systeem worden beschouwd. Helaas werd het beenmerg, dat hiertoe wel in de eerste plaats gerekend moet worden, niet altijd op tuberculeuse haarden onderzocht.

Daar in al deze gevallen met meer of minder zekerheid de acute, met koorts gepaard gaande ziekteverschijnselen als leucaemie waren gediagnosticeerd, lag het voor de hand om deze bloedziekte verantwoordelijk te stellen en voor de generaliseering van de tuberculose en voor het afwijkende histologische beeld. In aansluiting aan het bovenstaande zullen gevallen vermeld worden, waarbij de leucaemie schijnbaar alleen eerstgenoemden invloed uitoefende, waarbij dus de tuberculose alleen in dien zin geactiveerd werd, dat er een uitzaaiing ontstond. Helaas is in vele van deze gevallen, wegens het ontbreken of de slechts oppervlakkige vermelding van het microscopisch onderzoek, de histologie van de haarden niet of moeilijk te beoordeelen. In het volgende wil ik in het kort een beschrijving geven van een aantal der belangrijkste gevallen, zonder naar volledigheid te streven. Tevens zij verwezen naar een artikel van *Leitner*¹⁾, waarin de meeste van deze gevallen geciteerd zijn en waaruit ik zelf ook vele gegevens heb geput.

Lichtheim, 1879. Deze 26-jarige man had in de laatste jaren tweemaal een dysenterieachtige, koortsende ziekte. Sinds laatsten aanval (1½ jaar geleden) toenemende zwakte. Neusbloedingen, braken en buikpijnen.

Status praesens : Anaemie, milttumor, groote klierpakketten aan den hals. Intermitterende koorts met hooge avondtemperaturen. *Bloedbeeld* : Erythrocyten 2.000.000 ; Leucocyten 250.000, waarvan circa 50% segmentkernigen en 50% mononucleairen (zeer veel „mergcellen”, weinig lymphocyten). Twee maanden na de opnemng exitus onder steeds toenemenden achteruitgang van den algemeenen toestand en de ontwikkeling van ascites en pleuritis. Het merkwaardige is, dat in tegenstelling hiermede het leucaemische beeld meer en meer verdween : Leucocyten gedaald tot 8000 en toeneming van de segmentkernigen tot 90%. Tegelijkertijd kleiner worden van milt en klieren.

De gegevens der *obductie* zijn vrij onvolledig : leucaemische milttumor, weinig veranderd beenmerg. Kazige degeneratie van de halsklieren, beginnende tuberculose van de bronchiale klieren, tuberculeuse pleuritis, pericarditis en peritonitis. Miliare tuberkels in longen, milt en lever. Geen microscopie. *Lichtheim* veronderstelde dat de uitzaaiing van de tuberculose van de halsklieren is uitgegaan.

Quincke (1e geval) 1902. Deze 26-jarige man had sedert 2 jaar koortsperiodes („Wechselfieber”). De laatste weken klaagde hij over buikpijnen en duizelingen. Opneming 20 Maart 1886. Exitus op 5 Juni 1886.

Status praesens : milt enorm vergroot. Leucaemisch bloedbeeld : erythrocyten 2.425.000 ; leucocyten 824.000. Bijna uitsluitend mononucleaire cellen, zeer weinig gelobdkernigen.

Beloop : Neusbloedingen. Voorbijgaande ascites. Matig remitterende koorts. Ontstaan van pleuritisch exsudaat.

3 weken voor den dood sterke afneming van het aantal leucocyten. Bij de differentieele telling overwegen nu verre de gelobdkernige leucocyten. Tegelijkertijd wordt de eerst sterk vergrootte milt voortdurend moeilijker palpabel. Kort voor den dood zijn de leucocyten nauwelijks meer vermeerderd. Bloed na den dood „hydraemisch” en niet „leucaemisch”.

Obductie : Dubbelzijdige tuberculeuse pleuritis met haemorrhagiën.

Eigenaardige tuberculose van de leucaemische milt (1240 gram : naast infaretvormige littekens en kapselverdikking een duiveneigroote haard van grijsgrauw, brokkelig weefsel met in de omgeving een roode hof. Ook verder in de milt vele erwtgroote, van geelwitte tot grauwoorde necrotische haardjes. In de vergrootte lever (2900 gram) vele speldeknopgroote, grauwe haardjes. Zwelling en tuberculose van de tracheale, portale en retroperitoneale klieren. Tuberculeuse haarden in de longen. In het colon wordt een vermoedelijk tuberculeuse

¹⁾ *Leitner*, „Blutkrankheiten und Tuberkulose”, Centralblatt für die gesamte Tuberkuloseforschung, 43, 305, 1935.

zweer gevonden. Het beenmerg uit het sternum is grauwwood, bevat hoofdzakelijk „mergcellen“. Over nadere microscopische bevestiging van de diagnose leucaemie worden geen gegevens verstrekt.

Quincke (2e geval) 1902. Deze 34-jarige man werd opgenomen 17 Maart 1891 ; exitus 9 Juni 1891.

Anamnese : alcoholist. Laatste jaren snel verval van krachten. 14 dagen vóór opneming ziek geworden, met koude rillingen, koorts, ademnood en hoesten.

Status praesens : temperatuur 39—40°. Milt zeer sterk vergroot en vast van consistentie. Lever palpabel, Pleuritisch exsudaat.

Leucaemisch bloedbeeld : erythrocyten 3.200.000, Hb 40% ; leucocyten vermeerderd ; verhouding witte tot roode bloedlichaampjes 1 : 4.

Beloop : toenemende anaemie, steeds hooge temperatuur. De milttumor werd voortdurend kleiner („tot op de helft“), terwijl gelijktijdig hiermee het aantal leucocyten daalde. Verhouding witte tot roode bloedlichaampjes 1 : 23.

Op grond van het eerste geval werd gedacht aan miliaire tuberculose bij leucaemie. Op een tuberculine-injectie reageerde de patiënt niet.

Obductie : acute miliaire tuberculose en pneumonische infiltraten van de rechter long. Oude fibreuse pleuritis links, met peripleuritische tuberculose. Tevens locale etterige pleuritis. Laryngitis tuberculosa. Sterke miltvergroting (2000 gram) met anaemische infarcten. Etterig kazige mesenteriale klieren. Tuberculose van de lever : microscopisch miliaire haarden met opvallend geringe cellulaire infiltratie in de omgeving, gedeeltelijk verkaasd. Tuberculose van de nieren. Femurmerg : lichtrood, microscopisch, naast „mergcellen“, veel vezelig bindweefsel. In het ribbenmerg veel groepsgewijze bijeenliggende „mergcellen“.

In deze beide voorgaande gevallen is het bestaan van een leucaemie, langen tijd voor het uitbreken van de miliaire tuberculose niet geheel zeker.

Ziegler (12e geval) 1911. Bij dezen 17-jarigen jongen werd begin Augustus 1909 miltvergroting gevonden na trauma. Geringe leververgroting. Hb 40%. Leucocyten 100.000 ; waaronder 18% myelocyten.

Beloop : Eerst sterk remitterende koorts ; er ontwikkelt zich een droge pleuritis. Na Roentgenbestraling wordt de milt kleiner. Leucocyten dalen van 78.000 tot 5700. Tegelijkertijd wordt de algemeene toestand beter en neemt de koorts af. Roentgentherapie wordt gestaakt. Desondanks worden milt en lever steeds moeilijker palpabel. Hierna ontwikkelt zich opnieuw koorts. Leucocyten 1200. Neusbloedingen ; sterke cachexie ; somnolentie. Exitus.

Obductie : Miliaire tuberculose. Verkaasde bronchiale klieren. Milt 1900 gram. Lever 2450 gram. In beide organen miliaire, gedeeltelijk verkaasde haardjes. Verkaasde mesenteriale klieren. Beenmerg : rood, niet duidelijk hyperplastisch.

Microscopisch onderzoek : Myeloide infiltraten ; vooral in milt en klieren, minder in de lever. In milt, lever en nieren beginnende necrose. In de verkaasde bronchiale klieren reuscellen van Langhans en epitheloide cellen. In een mesenteriale klier beginnende necrose van de mergstrengen. Beenmerg : niet diffuus hyperplastisch, er zijn hyperplastische gedeelten. Men krijgt den indruk, dat het celrijk geweest is. Hetzelfde geldt van de lever. Over tuberculose van het beenmerg vinden we niets vermeld. Over het geheel is de histologie van de tuberculeuse haarden kort besproken.

Ziegler (10e geval) 1911. 27-jarige vrouw. Begin van de ziekte 10 jaar geleden met algemeene klachten en zwelling van den buik. Opneming 9-4-1902. Exitus 20-10-1903.

Typisch leucaemisch bloedbeeld : leucocyten 220.000 ; miltvergroting, klierzwellingen. Na beloop van 3½ maand daalt tengevolge van arseenbehandeling het aantal leucocyten tot 4000. Na ¾ jaar een recidief. Leucocyten 114.000. Toenemende achteruitgang, voortdurend koorts. In 14 dagen daling van de leucocyten van 160.000 tot 8600.

Obductie : Grijshepatisatie van één longkwab, microscopisch kazige pneumonie, met veel tuberkelbaciillen. Milt 3910 gram, veel myeloide metaplasie, versche haardvormige necrose. Lever 2400 gram, in de capillairen veel myeloide cellen, kleine epitheloide cellentuberkels met verkaasd centrum. In de klieren leucaemische infiltraatjes. Het beenmerg is sterk hyperplastisch.

Ziegler merkt op, dat het merkwaardig is, dat tuberculeuse infecties met miliaire uitzaaiingen dezelfde veranderingen in leucaemisch als in niet-leucaemisch weefsel veroorzaken. Deze publicatie stamt echter van 1911, dus vóórdat de hierboven vermelde mededeelingen van Mönckeb erg, Krückemeyer en Nanta en die over de gevallen van tuberculeuse sepsis en leucaemie verschenen, welke deze beweringen logenstraffen. Wel valt op, dat Ziegler in het eerste geval spreekt van beginnende necrose in lever, milt en nieren en in het tweede geval van versche haardvormige necrose in de milt.

Löwy 1911. 59-jarige patiënte, die reeds gedurende twee jaar lijdende was aan chronische myeloïde leucaemie. Leucocyten 316.000 met 24% myelocyten. Sterke anaemie en milttumor. De leucaemie is opvallend refractair tegen Roentgenbestraling. Ongeveer een half jaar vóór den exitus gaan spontaan de leucocyten omlaag (van 281.000 tot 54.000). Ook het aantal jeugdvormen vermindert. Kort vóór den dood zijn er slechts 3 % myelocyten. Ook werd de leucaemische miltzwelling aanmerkelijk kleiner. Van tuberculose werd klinisch niets gevonden.

Obductie : Chronische tuberculose van beide longen, met induratie en conglomeraat-tuberkels. Chronische tuberculose van de tracheobronchiale, supraclaviculaire, lienale, portale en mesenteriale klieren met verkazing en verweking. Enkele chronische tuberculeuse zweren in het terminale deel van het ileum. Kazige tuberkels in de milt, miliaire tuberkels in lever en nieren. Géén microscopische gegevens. Slechts door nauwkeurig onderzoek kon de patholoog-anatoom op het grauwegele tot roode beenmerg en op de vergrootte milt de klinische diagnose leucaemie bevestigen. Ook hiervan wordt de microscopie niet medegedeeld.

Löwy neemt een specifiek vernietigenden invloed van den tuberkelbaciïl op den „verwekker” van de myeloïde leucaemie aan.

Hirschfeld 1921. Bij deze 57-jarige vrouw werd in 1907 polycythaemie vastgesteld. 10 jaar later werd een subleucaemisch bloedbeeld gevonden : leucocyten 22100, met 12% myelocyten. Twee jaar later bedroeg het aantal leucocyten 167.000 : myelocyten 52%, myeloblasten 7%. De laatste weken vóór den exitus bestond onregelmatige koorts (37—39°) met verschijnselen van bronchitis.

Obductie : uitgebreide miliaire tuberculose van longen, lever, milt en beenmerg. Een porte d'entrée voor de tuberculeuse infectie kon niet worden vastgesteld. In de iets vergrootte bronchiale klieren werden tuberkels gevonden. De milt was enorm vergroot. De miliaire tuberkels stonden in dit orgaan zóó dicht opeen, dat er slechts hier en daar een weinig miltweefsel over was. In de milt leucaemische infiltraten, in lever en klieren niet. Beenmerg : miliaire tuberkels ; naast celarme gebieden ook celrijkere gedeelten met levendige leuco- en erythropoëse.

Hirschfeld neemt hier terminale tuberculeuse uitzaaiing aan bij een bestaande leucaemie. Hij houdt echter ook rekening met de mogelijkheid van een myeloïde reactie als gevolg van de tuberculose. Een dergelijke leucaemische reactie, die jarenlang duurt, lijkt echter niet erg waarschijnlijk.

Swirtschewskaja 1926. Deze 45-jarige vrouw kreeg 3 jaar geleden een infectieziekte, die door den huisarts als febris recurrens werd geduid. 1½ jaar geleden trad icterus op. Nu sedert 9 maanden algemeene klachten. De laatste 6 maanden onregelmatige koortsperiodes. Haemorrhagische colitis ; hoesten.

Status praesens : miltvergroting, geringe klierzwellingen. Pleura-exsudaat links. Zij was twee maanden in het ziekenhuis. Het beloop van de ziekte viel uiteen in twee periodes : in de eerste maand continue temperatuur, géén koude rillingen ; in de tweede maand hogere temperatuur van onregelmatig type. Sterk toenemende cachexie. Ook rechts pleuritisch exsu-

daat. Laatste 10 dagen ulcereuse stomatitis ; haemorrhagische diathese ; ascites, toenemende anaemie. Afneming van het aantal leucocyten van 21.000 tot 10.500. Ook het aantal onrijpe vormen vermindert. Milt steeds moeilijker te palpeeren.

Bloedbeeld :	Erythro.	Hb.	Leucoc.	Myelobl.	Myeloc.	Metamyeloc.
Bij opname :	3.800.000	45%	21.000	0.5	7.5	11
Later :	3.300.000	40%	14.300	0.3	3.1	13
Segmentk.	Lymphoc.	Monoc.				
64.75	15	3.75				
78	2.2	3.3				

Obductie : Endometritis et salpingitis tuberculosa caseosa. Polyserositis exsudativa tuberculosa. Kazige tuberculose van de mediastinale en cervicale klieren. Chronische hyperplasie van de milt. Miliare tuberculose van de parenchymateuse organen.

Microscopisch onderzoek : In de lever enkele tuberkels, gedeeltelijk van het lymphoïde type, gedeeltelijk necrotische haarden, peripheer door een celzoom omgeven. Geringe myeloïde infiltratie. In de milt enkele centraal verkaasde tuberkels, leucaemische infiltratie. In het beenmerg sterke myelopoëse en verkaasde tuberkels zonder reuscellen. Bronchiale klieren : kazige necrose, cellulaire intiltrasie van de hyperaemische kapsels.

Ook in dit geval is het bestaan van de leucaemie vóór de tuberculose niet met zekerheid vast te stellen.

Hemmerling en Schleussing 1927. Deze 51-jarige vrouw werd in den zomer van 1925 voor het eerst ziek : koude rillingen, koorts, pijn in de borst, acroparasthesiën. In Oct. 1925 werd een leucaemisch bloedbeeld vastgesteld. Of er hier vóór al een leucaemie bestond, is twijfelachtig. Er vóór pleit de haemorrhagische diathese, er tegen het ontbreken van milt-vergroting. Langzaam stijgende temperatuur tot 38.8°, intermitterend. Einde November linkszijdige hemiplegie en pijn in den bovenbuik. Exitus.

Bloedbeeld :	Leucoc.	Myeloc.	Staaft.	Segmentk.	Basoph.	Lymphoc.
2.11.'26	60.800	15.3	9	62.3	—	13.3
5.12.'26	48.000	5	8	82	3	2

Obductie : Verkaasde klieren in mesenterium en leverhilus. Tuberculeuse pleuritis, miliare tuberkels in lever en milt. Groote conglomeraat-tuberkel in de hersenen. Milt weegt 1700 gram, bevat vele infarcten.

Microscopisch onderzoek : In milt en lever vele tuberkels. In de milt myeloïde meta-plasie van de pulpa en om de bloedvaten. In de lever slechts weinig. In het beenmerg weinig vet, veel myelocyten en leucocyten.

Misschien hoort dit geval thuis bij de subacute leucaemieën. De onderzoekers veronderstellen, dat tuberculose onder bepaalde omstandigheden leucaemie kan veroorzaken, zooals hierboven reeds is vermeld.

Holler (1e geval) 1931. De klinische diagnose bij dezen 45-jarigen man was myeloïde leucaemie. Leucocyten 100.000. Na lange observatie in de kliniek ontstond koorts, die zich tot een hooge febris continua ontwikkelde, tegelijkertijd met de verschijnselen van pleuritis. Vanaf dit oogenblik daling van het aantal leucocyten ten koste van de myeloïde elementen. Relatieve toeneming van de monocyten. Tenslotte leucopenie : leucocyten 3000 ; bijna uitsluitend lymphocyten, met nog slechts enkele granulocyten en myelocyten.

Obductie : miliare tuberculose, waardoor milt en lever nog sterker vergroot waren. Histologisch was in lever en milt naast tuberculose de leucaemie te herkennen. Er worden geen nadere gegevens verstrekt over de structuur van de tuberculeuse haarden.

Holler (2e geval) 1931. De klinische diagnose bij dezen 45-jarigen man was myeloïde leucaemie. Voortdurend subfebriele, later hooge temperatuur. Milt 3 vingerbreed onder den navel palpabel. Lever eveneens vergroot. *Bloedbeeld :* erythrocyten 932.000 ; leucocyten 7.150 ; segm. gekernigen 61 ; staaftkernigen 7 ; jeugdvormen 1 ; myelocyten 1 ; lympho-

cyten 25 ; monocyten 4 ; eosinofielen 1. Later daling van het aantal leucocyten tot 2500. Er werd splenectomie verricht. De temperatuur blijft hierna onveranderd bestaan. Een maand hierna het volgende bloedbeeld : erythrocyten 3.040.000 ; leucocyten 48.640 ; segmentkernigen 78 ; staafkernigen 20 ; jeugdvormen 2 ; lymphocyten 7 ; monocyten 11 ; eosinofielen 1.

Twee maanden later sterft de patiënt aan miliaire tuberculose ; in de geëxstirpeerde milt (750 gram) werden histologisch teekenen van leucaemie gevonden.

Obductie : subacute miliaire tuberculose, kazige tuberculose van de retroperitoneale, portale en mediastinale klieren. Oude fibreuse tuberculose van den longtop. Gelatineuse pneumonie van een longkwab. Oude adhaesive pleuritis, kazige tuberculose van de rechter nier. Leucaemische infiltratie van de lever.

Terwijl in het eerste geval bij de eerst goed geobserveerde leucaemie het uitbreken van een miliaire tuberculose en de daardoor teweeg gebrachte verandering van het ziektebeeld vervolgd kon worden, kwam de tweede patiënt pas in de kliniek, toen beide ziekteprocessen reeds in volle ontwikkeling waren. Door analogie met het eerste geval was in het tweede de juiste klinische diagnose mogelijk. Holler beschikt over een 12-tal gevallen van leucaemie met tuberculose, die een dergelijke merkwaardige antagonistische werking te zien gaven, en waarvan het grootste gedeelte tenslotte aan miliaire tuberculose ten gronde ging.

Onder al deze gevallen, die door de betreffende onderzoekers geduid zijn als leucaemie, gecompliceerd met tuberculose, zijn er dus aan den eenen kant een aantal, waarbij de leucaemie lang vóór de door tuberculose veroorzaakte ziekteverschijnselen met zekerheid gediagnostiseerd was, en aan den anderen kant gevallen, waarbij de patiënten pas in observatie kwamen, toen beide ziekteprocessen reeds tot volle ontwikkeling waren gekomen. Wat betreft deze laatste kunnen we sceptisch zijn en denken aan een myeloïde reactie door tuberculose veroorzaakt. Een evengroot aantal volkomen soortgelijke gevallen vinden we dan ook inderdaad geïnterpreteerd als myeloïde reactie bij tuberculose. Hierop zullen we aanstonds nader ingaan.

Wat de uitkomsten van het pathologisch-anatomisch onderzoek betreft, kan gezegd worden, dat het tuberculeuse proces over het algemeen door sterke verkazing gekenmerkt is en een sterke neiging tot generalisatie toont. Uitzaaïngen in alle mogelijke organen en vooral ook in sereuze vliezen vinden we beschreven. Opvallend is echter, dat tuberculeuse meningitis geen enkele maal gevonden werd. Wat bijzonder treft is de groote frequentie van sterk verkazende kliertuberculose, niet alleen in één bepaalde kliergroep, maar vaak in verschillende kliersystemen van het lichaam. Milt en lever zijn verder vrijwel altijd door het tuberculeuse proces aangetast. Vooral in de milt vindt het tuberculeuse proces dikwijls een belangrijke uitbreiding (Quincke, Hirschfeld). Ook zijn de haarden in de milt soms grooter dan die in de andere organen. We vinden twee keer vermeld : „kazige tuberkels in de milt, tegelijkertijd met miliaire tuberkels in andere organen”.

In zeer veel gevallen werd versterkte vermindering van het aantal leucocyten gevonden tijdens de door de tuberculose veroorzaakte ziekteverschijnselen. De leucaemische infiltratie van de verschillende organen was vaak niet erg uitgebreid. We komen hiermee op een tweede punt, namelijk den invloed van de tuberculose op de leucaemie.

2. Invloed van tuberculose op leucaemie.

Reeds in het begin van deze bespreking hebben wij er op gewezen, dat onder invloed van de acute ziekteverschijnselen bij de gevallen van tuberculeuse sepsis het bloedbeeld sterk veranderde, en wel in dien zin, dat het aantal leucocyten sterk daalde, zoodat het proces dus van een leucaemisch, meer een aleucaemisch karakter kreeg. Ook verkleining van de leucaemisch vergroote organen wordt beschreven.

Het is algemeen bekend, dat het beeld der leucaemie zich onder invloed van intercurrente ziekten kan wijzigen. Milt- en klierzwellingen kunnen verminderen, het aantal leucocyten kan, vooral wat de granulocyten betreft, dalen, terwijl ook de onrijpe vormen uit de circulatie kunnen verdwijnen. Kortom, het leucaemische beeld wordt meer of minder gemaskeerd. Volgens Naegeli kan zelfs het karakteristieke bloedbeeld van de compliceerende ziekte ontstaan, bijvoorbeeld dat van gewone neutrophiele leucocytose bij croupeuse pneumonie. Een genezing wordt hierdoor, gelijk vanzelf spreekt, niet bereikt. Als de dood niet door de compliceerende ziekte optreedt, dan keert het leucaemische bloedbeeld na het verdwijnen van de ziekteverschijnselen weer terug. Dergelijke ervaringen zijn opgedaan — bijvoorbeeld door Eisenlohr, Hueck, Müller, Kovacs, Samson en anderen — bij alle mogelijke koortsende ziekten, zooals pneumonie, etterige pleuritis, septische processen, griep en dergelijke. Vooral ook bij gevallen, waarbij de chronische leucaemie gecompliceerd wordt door haematogene uitzaaiing van tuberkelbacillen, vindt men dikwijls een teruggaan van het leucaemische beeld. In het hierboven vermelde geval van Löwy daalde het aantal leucocyten van 281.000 op 54.000, terwijl de milt aanmerkelijk kleiner werd. Na den dood kon slechts door zeer nauwgezet onderzoek de clinische diagnose leucaemie bevestigd worden.

Krückemeyer vond aanvankelijk een aantal leucocyten van 290.000. Tijdens Roentgenbestraling daalde dit tot 30.000, terwijl daarna zonder nieuwe bestralingen onder invloed van zich ontwikkelende miliaire tuberculose een daling van de leucocyten volgde tot 3000. In de schacht van het femur vond hij bij de obductie vetmerg. Ook in de lever was geen leucaemische infiltratie waar te nemen. Alleen het voorkomen van celrijk merg in wervels en femurhals, benevens myeloide metaplasie in de milt, kon de clinisch volkomen zekere diagnose leucaemie steunen. Ziegler vermeldt sterke verarming aan

cellen van de vroeger hyperplastisch leucaemische organen. Hij zag duidelijke atrophie, bindweefselvermeerdering en teekenen van celondergang in zijn 12e geval. Hij veronderstelt, dat de werking van tuberculotoxine tot ondergang van het leucaemische weefsel heeft geleid. In zijn 10e geval neemt hij alleen nog maar een soort verlamrende werking op de leucaemische cellen aan: het aantal leucocyten daalde van 160.000 tot 8600, terwijl bij microscopisch onderzoek van de organen het leucaemische beeld nog duidelijk was vast te stellen. Ook Lichtheim, Quincke en Atcharkan vermelden een sterke daling van het aantal leucocyten tijdens de acute ziekteverschijnselen. In het geval van Quincke was vooral de verkleining van de leucaemische milttumor zeer opvallend.

Verschillende onderzoekers hebben getracht verklaringen voor deze „genezing” van leucaemie te geven. Löwy spreekt van een specifiek vernietigende werking van de tuberkelbacil op den „verwekker” van myeloïde leucaemie.

Ortner en Eisenlohr denken, dat in de hyperplastisch-leucaemische organen onder invloed van het infectieuze agens de celproductie wordt verminderd.

Fraenkel ziet de daling van het aantal leucocyten als een gevolg van vermeerderde celfbraak. Deze leucolyse heeft zoowel in de bloedbereidende weefsels als in het periphere bloed plaats. Hij vond een vermeerderde uitscheiding van urinezuur, die evenredig was met de koorts.

Müller daarentegen denkt, dat door het infectieuze proces stoffen gevormd worden, die een sterkere rijping van de witte bloedcellen veroorzaken.

Merkwaardig om in dit verband te vermelden is, dat men onder invloed van deze waarnemingen getracht heeft, hieruit therapeutische maatregelen te putten. Müller stelde voor leucaemie te behandelen met inspuitingen van bacteriële substanties. Juist het feit, dat deze „verbetering” van de leucaemie vaak zich onder invloed van een tuberculeuse infectie ontwikkelt, was aanleiding, dat onder anderen Pfeiffer en Hueck therapeutische inspuitingen met tuberculine bij leucaemie hebben beproefd. Hueck zag onder invloed van deze inspuitingen het aantal leucocyten afnemen en de milt kleiner worden. Quincke gaf aan zes leucaemie-patiënten langzaam stijgende doses tuberculine (1—60 m.gr.). Drie gevallen van leucaemie, met klinisch voor tuberculose verdachte longtoppen, kregen hierop een febriele reactie. Bij drie anderen ontwikkelde zich de koorts pas een week later, tegelijkertijd met vermindering van het aantal leucocyten, verkleining van de milt en verbetering van den algemeenen toestand. Een succes is deze tuberculine-therapie echter niet geworden. Naegeli spoot éénmaal een zeer kleine hoeveelheid tuberculine in bij een leucaemie-patiënt en bereikte

weliswaar plotselinge daling van het aantal leucocyten en verkleining van de milt, maar deze gingen gepaard met belangrijke verergering van den algemeenen toestand en werden gevolgd door spoedigen exitus.

Van belang is, dat we weten, dat onder invloed van een tuberculeuse infectie niet alleen het klinische beeld van de leucaemie min of meer kan verdwijnen, maar dat ook de pathologisch-anatomische uitbreiding van het leucaemische proces kan teruggaan. Volgens Krückemeyer is dit niet op te vatten als agonale uitputting van de leucaemische haarden, zooals voorkomt bij ongecompliceerde leucaemieën, waarbij men ook een vermindering van het aantal leucocyten kan vinden kort voor den dood. Men vindt dan echter geen verdwijnen van leucaemische infiltraten uit de lever en ook geen neiging tot rijping van de leucocyten. Holler nam zelfs waar, dat het anatomische beeld van de leucaemie zóó kan veranderen, dat van een leucaemie, die ongetwijfeld jaren lang bestaan heeft, nauwelijks meer verschijnselen bij het postmortale onderzoek worden teruggevonden. In de milt worden dan, naast enkele leucaemische infiltraatjes, teekenen van een eenvoudige of fibreus-sclerotische milttumor gezien. Hoe meer zich deze laatste uitbreidt, des te meer schijnt de leucaemie te worden teruggedrongen. Deze fibrosis van de milt is volgens Holler de oorzaak van het overgaan van de leucaemie in een aleucaemie. Wanneer de leucaemie inderdaad als een gezwel moet worden opgevat, dan kan men zich een dergelijke beïnvloeding door infectie niet goed voorstellen. Krückemeyer maakt hier een vergelijking met de groeiremmende werking onder invloed van erysipelas op kwaadaardige gezwellen, die daardoor zelfs kunnen teruggaan.

Wanneer we dit alles in verband brengen met tuberculeuse sepsis, dan is het duidelijk, dat hier de afnemning van het aantal leucocyten tegen het einde van het leven niets bijzonders is. Ook dat in het geval van Krasso en Nothnagel (blz. 39) bij pathologisch-anatomisch onderzoek zoo weinig van de leucaemie werd gevonden, behoeft ons dus niet meer te verwonderen.

Mönckeb erg nu meent, dat de leucaemie, wanneer het tuberculeuse proces een atypisch-histologisch beeld toont — zooals bij gevallen van hemzelf, Frank sen en Brückmann — niet beïnvloed wordt, terwijl men omgekeerd bij gewone tuberculeuse structuren wél een beïnvloeding van de leucaemie vindt. Hij neemt dus een soort van antagonistische werking aan. Uit de gevallen van tuberculeuse sepsis en uit het geval van Krückemeyer blijkt, dat deze theorie niet opgaat. Hierbij werd immers een atypische a-reactieve vorm van tuberculose gevonden, gecombineerd met een sterke afnemning van het aantal leucocyten en van onrijpe myeloide cellen.

Voor de volledigheid zij tenslotte vermeld, dat er in de literatuur ook enkele gevallen zijn, waarbij onder invloed van een zich bij leucaemie ontwikkelende tuberculose het aantal leucocyten toenam, terwijl daarbij geen

verkleining van milt en klieren werd waargenomen (Francksen, Brückmann en Flexeder). Deze gevallen zijn echter verre in de minderheid.

De bovenstaande gegevens willen we in de volgende punten samenvatten :

1. De tuberculeuse sepsis kan zich ontwikkelen op den bodem van een chronische myeloïde leucaemie, waarbij we de leucaemie als een oorzakelijke factor moeten zien bij het ontstaan van a-reactieve tuberculeuse haarden, vooral omdat :

2. bij het verzamelen van de gevallen van leucaemie en tuberculose er een aantal uitgelicht kon worden, waarbij het tuberculeuse proces in bepaalde organen — milt en klieren — eveneens a-reactieve kenmerken had.

3. Een uitzaaiïng van het tuberculeuse proces kan bij een jarenlang bestaande leucaemie deze laatste ziekte „gunstig” beïnvloeden, zoodat soms bij de obductie de leucaemie slechts met moeite wordt teruggevonden.

4. Laatstgenoemde waarneming maakt het duidelijk, dat men voorzichtig moet zijn om een myeloïde reactie bij tuberculose aan te nemen, uitsluitend en alleen op grond van het feit, dat er bij pathologisch-anatomisch onderzoek géén uitgebreide leucaemische infiltratie in de haemopoëtische organen kon worden aangetoond.

b. Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen acute leucaemie of myeloïde reactie en tuberculose.

Veel moeilijker dan bij chronische leucaemie kan men bij tuberculeuse sepsis uitmaken of een acute uitzwerming van onrijpe leucocyten opgevat moet worden als een myeloïde reactie, dan wel als een reeds te voren bestaande acute leucaemie, waarbij de tuberculeuse sepsis als secundair moet worden beschouwd. Onder leucaemoïde reactie wordt verstaan een leucocytose met sterke vermeerdering van onrijpe myeloïde cellen, zoodat differentiatie ten opzichte van echte acute leucaemie zeer lastig kan worden. Deze leucaemoïde reactie is door verschillende onderzoekers waargenomen en beschreven, zooals Downey, Major, Noble, Naegeli en vele anderen. Als oorzakelijke momenten komen infectieziekten, stofwisselingsstoornissen en ruimtebeperkende processen van het beenmerg, bijvoorbeeld de ziekte van Albers-Schönberg of tumormetastases, in aanmerking.

Volgens Naegeli en Rohr is de leucaemoïde reactie gekenmerkt door een vermeerderde en ook extramedullaire myelopoëse in lever en milt, gecombineerd met een sterke vermeerdering van het aantal leucocyten in het periphere bloed, waaronder vele onrijpe witte bloedcellen. Deze definitie kan men volgens Wienbeck nog uitbreiden door onder leucaemoïde reactie

elken toestand te verstaan, waarbij zich extramedullaire myelopoëse ontwikkelt.

Dat de leucocytose bij deze myeloïde reactie zeer aanmerkelijk kan zijn, bewijst wel, dat men leucocytenwaarden van 100.000, waaronder vele myeloblasten, in de literatuur beschreven vindt.

Na lezing van de onlangs verschenen monographie van *Wienbeck* over leucaemie en leucaemoïde veranderingen, begrijpt men hoe moeilijk het in vele gevallen kan zijn te onderscheiden tusschen leucaemie en leucaemoïde reactie. Volgens *Wienbeck* zijn er de volgende verschillen :

1. Bij een leucaemie vinden we over het geheel atypische celvormen, zooals paramyeloblasten, micromyeloblasten en dergelijke. Juist deze pathologische celvormen — die bij de leucaemoïde reactie zouden ontbreken — zijn te zamen met den hiatus leucaemicus, ook volgens *Naegeli*, het kenmerkende van de echte acute leucaemie.

2. *Wienbeck* heeft vooral de aandacht gevestigd op den anatomischen bouw van het beenmerg bij deze toestanden. In normaal beenmerg onderscheidt hij — wat de leucopoëse betreft — een vormings- en een rijpingszône. De vormingszône ligt tegen de beenbalkjes aan en bevat jeugdige elementen of stamcellen, terwijl meer naar het centrum van de mergholte de cellen tot rijping komen in de rijpingszône. Deze onderscheiding in vormings- en rijpingszône is vooral duidelijk in het actieve beenmerg van kinderen, maar wordt ook bij volwassenen, als het beenmerg om één of andere reden hyperplastisch is geworden, wanneer het vetmerg dus wordt veranderd in actief bloedvormend merg, weer goed zichtbaar. Ook bij de leucaemoïde reactie is het verschil tusschen vormings- en rijpingszône bewaard gebleven, terwijl zich juist bij de echte leucaemie een volkomen ongeordende celgroepeerings ontwikkelt. Dit is volgens *Wienbeck* het bewijs, dat bij leucaemie de normale physiologische toestand verdwenen is, terwijl dit tevens pleit voor de tumortheorie van de leucaemie.

3. Wat betreft de extramedullaire myelopoëse zijn er tusschen leucaemie en leucaemoïde reactie geen principiële verschillen. Men vindt de cellen zoowel intracapillair als periportaal. Wel kan er gezegd worden, dat over het geheel het aantal leucocyten bij de leucaemie overweegt. Bij de myeloïde reactie vindt men dus ook, hoewel in mindere mate, een extramedullaire myelopoëse. *Rohr* veronderstelt zelfs, dat alle onrijpe witte bloedlichaampjes, die in de circulatie verschijnen, zoowel bij myeloïde reactie als bij myeloïde leucaemie, afkomstig zijn uit extramedullaire haarden en niet uit het beenmerg.

Als we met behulp van deze gegevens de gevallen van tuberculeuse sepsis, die gecombineerd zijn met een sterke vermeerdering van het aantal onrijpe leucocyten nagaan, dan blijkt dat één van de belangrijkste differentieële diagnostische kenmerken die *Wienbeck* opgeeft, namelijk het hier-

boven sub 2 vermelde, ons niet verder kan helpen. Al deze gevallen dateeren namelijk van ver vóór W i e n b e c k's onderzoekingen, zoodat er geen bepaalde studies over een eventueele vormings- en rijpingszône in het beenmerg gemaakt zijn.

Het eerste duidelijke geval van R e i c h e dateert van 1914, toen men het begrip leucaemoide reactie nog niet kende, en is daarom in dit opzicht wel heel moeilijk te beoordeelen. Na een aanvankelijke leucopenie (4800), te zamen met enkele myelocyten en 30.2 % kleine lymphocyten, ontstond er gedurende de laatste dagen een sterke stijging van het aantal leucocyten. Het beenmerg bleek „myeloblastisch” veranderd te zijn. Het is mogelijk, dat de kleine lymphocyten als pathologische myeloblasten moeten worden opgevat en daarmede het geheel als een echte acute leucaemie. Zekerheid hierover is echter niet te verkrijgen. Evenzoo heeft het 2e geval van S i e g m u n d voor ons weinig waarde, wegens de al te korte beschrijving. Clinisch was dit een typische acute leucaemie. In het beenmerg vond men post-mortaal de veranderingen van leucaemie, te zamen met de voor tuberculeuse sepsis kenmerkende necrotische haarden.

Dat E c k e l zijn geval als leucaemoide reactie op de necrose in het beenmerg wil verklaren, lijkt mij niet juist. Hier bestond namelijk een zeer duidelijke hiatus laecaemicus, terwijl er 85 % micro-myeloblasten, dus ook pathologische celvormen werden aangetroffen. Dat er bij de obductie weinig verschijnselen van leucaemie gevonden werden, behoeft ons niet te verwonderen, wanneer we bedenken, dat bij een reeds bestaande chronische leucaemie het leucaemische beeld voor een groot gedeelte tot verdwijning kan worden gebracht door een compliceerende tuberculeuse infectie. Een dergelijk mechanisme is bij acute leucaemie dan zeker ook mogelijk te achten, vooral wanneer men in aanmerking neemt, dat bij acute leucaemie de infiltratie der organen met myeloide cellen over het algemeen lang niet zoo uitgebreid is als bij chronische leucaemie. Ook daalde het aantal leucocyten in het geval van E c k e l van 8600 tot 3800.

Het geval van L e i b o w i t z meenen we eveneens als een acute leucaemie te mogen opvatten. Het aantal leucocyten was erg laag, maar er werden bij de differentiëele telling 40—50 % myeloblasten en een overtuigende hiatus leucaemicus gevonden. L e i b o w i t z neemt echter, evenals E c k e l, een myeloide reactie aan als gevolg van de tuberculeuse sepsis.

W ä t j e n spreekt bij de beschrijving van zijn geval van „sepsis tuberculosa gravissima bei klinisch gebesserter myeloischer Leukämie”. Nadat aanvankelijk een kenmerkend leucaemisch bloedbeeld met 300.000 leucocyten, waaronder 40 % myeloblasten, was gevonden, daalde onder invloed van Roentgenbestralingen het aantal leucocyten tot 23.000, terwijl er zelfs de laatste dagen vóór den dood geen typisch leucaemisch bloedbeeld meer

gevonden werd. Bij de obductie, die $21\frac{1}{2}$ maand na het begin der ziekte plaats had, werd een leucaemische milttumor (1770 gram) en een grauwoord beenmerg gevonden, terwijl bij microscopisch onderzoek met de oxydasereactie nog aanduidingen van leucaemische veranderingen in milt en lever werden waargenomen. Hier hebben we weer een voorbeeld van een subacuut verloopende leucaemie, welke door de tuberculeuse infectie „gunstig” werd beïnvloed.

Tenslotte rest nog het 3e geval van Siegmund. Klinisch bestond hier een septisch ziektebeeld met ernstige haemorrhagische diathese en sterke leucopenie (1200—900). Later ontwikkelde zich echter een toeneming van het aantal leucocyten door uitzwerming van kleine cellen, die door den clinicus als kleine lymphocyten werden gekenmerkt, door Siegmund zelf echter voor micromyeloblasten werden gehouden. Over eventuele leucaemische verschijnselen bij de obductie vinden we niets vermeld. Ook hier gaan, door de gevonden pathologische leucocyten, onze gedachten in de richting van een acute leucaemie.

We zien in al deze gevallen een ernstige beschadiging van de bloedbereidende weefsels, zich uitende in een progrediente vermindering van het aantal leucocyten. De volgende tabel geeft hiervan een overzicht:

Gevallen van	Aantal leucocyten
Reiche	5600—4800
Eckel	8600—3800
Wätjen	300.000—23.000
Siegmund (3e geval)	1200—900
Leibowitz	3200—1250

Waarschijnlijk hebben we hier met hetzelfde mechanisme te doen als bij de chronische leucaemie. De hooge eischen, die aan de bloedbereidende weefsels door de uitgebreide tuberculose infectie worden gesteld, leiden tot een volledige insufficiëntie, welke zich uit in een steeds toenemende vermindering van het aantal leucocyten. Alleen in de gevallen van Reiche en Siegmund ontstond in de laatste dagen vóór den dood nog een leucocytose door uitzwerming van onrijpe leucocyten.

Als het zin heeft om een scherp onderscheid te maken tuschen acute leucaemie en myeloide reactie, dus wanneer de acute leucaemie als ziekte sui generis moet worden opgevat, — hetgeen toch door de meesten wel aangenomen wordt — dan moeten we tot de conclusie komen, dat er ongetwijfeld enkele gevallen van tuberculeuse sepsis zijn, die met acute myeloide leucaemie verbonden voorkomen. Het ligt dan voor de hand — evenals bij de chronische leucaemie waarschijnlijk is gemaakt — de bloedziekte verantwoordelijk te stellen voor den gebrekkigen afweer van het lichaam ten opzichte van de tuberkelbacillen, dus voor den a-reactieven vorm van de tuberculeuse haarden.

Aan den anderen kant zijn er gevallen, waarbij moeilijk gedifferentieerd kan worden tusschen echte acute leucaemie en myeloide reactie. Of hier de tuberculeuse sepsis ontstaan is op den bodem van een reeds te voren bestaande bloedziekte, of dat de tuberculeuse intoxicatie geleid heeft tot beenmerg-insufficiëntie, is hierbij niet met zekerheid uit te maken. Toch is mijns inziens het feit, dat de tuberculeuse sepsis het gevolg kan zijn van een reeds te voren bestaande chronische of acute leucaemie — zooals we meenen te hebben aangetoond — een belangrijk argument voor de eerstgenoemde mogelijkheid, namelijk dat we hier dus te doen hebben met een tuberculeuse infectie op den bodem van een bloedziekte. Een myeloide reactie, veroorzaakt door een tuberculeus proces, kunnen we ons ook beter voorstellen bij een van te voren al minderwaardig, dan bij een gaaf beenmerg.

In het nu volgende gedeelte willen we nagaan, wat er bekend is over de combinatie van acute leucaemie en tuberculose in het algemeen. Ook hier rijst telkens weer de vraag of een bepaald geval ondergebracht moet worden bij de echte leucaemie, of bij de leucaemoide reacties, met andere woorden of de bloedziekte primair is en de tuberculose secundair, of dat de bloedveranderingen het gevolg zijn van de tuberculose. De meeste onderzoekers zijn de tweede meening toegedaan. De laatstgenoemde gevallen, die gerekend zijn tot de groep van de myeloide reacties, zullen we afzonderlijk bespreken. Eerst willen we de als echte leucaemie geïnterpreteerde gevallen de revue laten passeeren.

Hirschfeld demonstreerde in 1912 op een patholoog-anatomen vergadering twee histologische praeparaten, namelijk een sterk hyperplastische lymphklier en een coupe van een lymphklier met een necrotische partij, waarin zeer veel tuberkelbacillen maar geen tuberculeus granulatiweefsel te zien was. Het waren lymphklieren van een 42-jarigen patient, die in circa 5 weken was overleden aan acute leucaemie, terwijl hij vroeger steeds kerngezond was. Bij de obductie werden geen verschijnselen van tuberculose gevonden. Hirschfeld spreekt hier van „acute myeloische lymphocyten leucaemie”, wat vermoedelijk hetzelfde is als wat wij tegenwoordig onder acute myeloblasten leucaemie verstaan. Bij de beoordeeling van de beteekenis der tuberkelbacillen als eventueele verwekkers van de leucaemie moet men volgens Hirschfeld voorzichtig zijn. Toch houdt hij rekening met de mogelijkheid, dat deze een aetiologische beteekenis zouden kunnen hebben.

Ewing en Coley deden een soortgelijke waarneming. Zij nemen aan, dat tuberkelbacillen een hyperplastische woekering van het lymphatisch-haemopoëtische weefsel kunnen veroorzaken. Zij spreken zelfs van een acute lymphatische tuberculose. Ook dit geval behoort vermoedelijk volgens onze tegenwoordige opvatting thuis bij de acute myeloide leucaemie. Zij beschrijven namelijk een door Arndt geciteerd geval van een 42-jarige vrouw, die

vergrooting van de milt had, ontsteking aan den hals en periodieke purpura. Zij toonde temperatuursverhooging en sterke vermagering. In het bloed waren, behalve anaemie en geringe leucopenie (5500), veel mononucleaire cellen (88 %). Onder toenemenden achteruitgang trad na 4 weken de dood in. Bij de obductie werden lymfklierzwellingen en een vergroote milt gevonden; er was geen duidelijke tuberculose. Bij histologisch onderzoek echter bleken er in enkele klieren gebieden met colliquatienecrose voor te komen, die zuurvaste bacillen bevatten. Door dierproeven kon het humane type van tuberkelbacillen worden aangetoond.

Voorts is er nog een geval van Emile—Weil en Coste: een 26-jarige man, die aan acute lymphatische leucaemie leed, welke na 10 weken de dood veroorzaakte. Bloedbeeld: Leucocyten 54.000, met 92 % basophile myelocyten, later 90.000 leucocyten, waaronder 45—95 % lymphocyten. Wanneer men met Leschke deze lymphocyten beschouwt als „stamcellen”, dan kan men ook dit geval weer als acute myeloide leucaemie classificeeren. Bij obductie werden gevonden: tuberculeuse peritonitis, groote tuberculeuse haarden in lever en milt, verkaasde hals- en mesenteriale klieren met vele bacillen. Bij microscopisch onderzoek trof men geen reuscellen aan.

In deze drie gevallen treft ons weer het a-reactieve karakter van de tuberculeuse haarden. Bij Hirschfeld en bij Ewing en Coley werden uitsluitend necrotische haarden gevonden, waarin gemakkelijk tuberkelbacillen aan te toonen waren. In het derde geval vond men groote tuberculeuse haarden in lever en milt, met sterke verkazing, veel bacillen en geen reuscellen. Ook hier bestaat er dus weer een zekere analogie met de tuberculeuse sepsis, hetgeen een reden te meer is om dit afwijkende a-reactieve karakter van de tuberculose te wijten aan een bloedziekte.

Er zijn slechts twee gevallen van acute leucaemie en tuberculose bekend, waarbij het histologische beeld van de tuberculose niet afwijkend was.

Zoo deelt Lenz en Hartz een geval mede van acute myeloblastenleucaemie

met acute miliaire tuberculose. Een 47-jarige man overleed aan een acuut koortsende ziekte, die ongeveer een maand duurde. Milt en lever waren vergroot. Er waren klierzwellingen, petechiën, ulceraties van tong en tonsillen. Bloedbeeld: erythrocyten 2.300.000; Hb. 38 %; leucocyten 113.200, waaronder 50 % myeloblasten, 11 % myelocyten, 12 % jeugdvormen, 12 % staafkernigen en 5 % segmentkernigen. Er werd klinisch gedacht aan miliaire tuberculose. Deze diagnose werd echter verworpen op grond van negatieve roentgenphoto's van de longen. De leucaemie werd pas ontdekt tijdens het ontstaan van de ulceraties in mond en keel. Bij de obductie bleek er karakteristieke miliaire tuberculose en verkazende tuberculose van vele lymphklieren te bestaan. Het beenmerg was ongeveer normaal. In lever en milt waren geringe leucaemische veranderingen, in de klieren daarentegen was een sterke leucaemische infiltratie waarneembaar. *Lenhartz* veronderstelt, dat de leucaemie primair is met in aansluiting daaraan miliaire tuberculose. Hij wil echter een myeloïde reactie niet met zekerheid uitsluiten.

Tenslotte is er nog het geval van *Müller en Grofsmann*, waarbij melding wordt gemaakt van een 5-jarig jongetje, dat na enkele dagen overleed onder de verschijnselen van ernstige haemorrhagische diathese, met een bloedbeeld gelijkend op dat van acute leucaemie. Bij obductie vond men een niet van het gewone beeld afwijkende tuberculose van de bronchiale en cervicale klieren, gecombineerd met de verschijnselen van leucaemie. Hier was dus het tuberculeuse proces niet door het leucaemische beïnvloed, misschien wegen den zeer korten duur van de ziekte.

Thans volgt een opsomming van de gegevens over myeloïde reacties bij tuberculose. *Roth* was een der eersten, die een myeloïde reactie bij tuberculose beschreven heeft (1913):

Het betreft een 50-jarigen patiënt, die begin September 1912 ziek was geworden met snel progrediente anaemische symptomen. Er was lichte icterus. De *Pirquet*-reactie was positief. In October ontwikkelden zich verschijnselen van haemorrhagische diathese, waardoor de anaemie nog verergerde. Voortdurend koorts. Einde December dubbelzijdige parotitis en furunculose; exitus na een totalen ziekteduur van 4 maanden.

Bloedbeeld:

Hb.	Erythro.	K.I.	Leuc.	Myelobl.	Promyeloc.	Myeloc.	Metamyeloc.
40%	1.480.000	1.3	8800	76.6	2.2	1.3	
16%	644.000	1.2	7240	51.7	4	2.3	6.9

Segm.k.	Lymphoc.	Monoc.	Megalobl.
3.6	15.6	0.6	10
25.7	8.7	0.7	90

Obductie: verkazende tuberculose van de halsklieren en de klieren om het pancreas. Miliaire tuberculose van longen en lever. In de lever tot boongroote gele haardjes veelal door een rooden hof omgeven. Bij histologisch onderzoek vele kleine en groote tuberculeuse haarden, waarvan de randzone overwegend bestaat uit epitheloïdecellen en groote rond-

kernige cellen. Aan de peripherie vele bloedingen. Nergens reuscellen ! Tuberkelbaccillen gemakkelijk aantoonbaar ! Geen infiltraten in de lever.

De milt is sterk vergroot, bevat vrij vele myeloblasten, minder promyelocyten en weinig myelocyten en polynucleairen.

Voorts waren er necrotische partijen, omgeven door weinig epitheloïdecellen, zonder reuscellen. Tuberkelbaccillen waren niet aan te toonen. In de nieren interstitieele nephritis, geen tuberculose.

Het bloedbeeld, de koorts, de haemorrhagische diathese, de klierzwellingen, alles lijkt op een acute leucaemie. Verder werden er pathologische vormen van witte bloedlichaampjes gevonden, zooals micromyeloblasten, myeloblasten met roode insluitseltjes en iets ingebochte kernen. Toch voelt Roth meer voor een myeloïde reactie, omdat er bij de obductie zoo weinig kenmerken van leucaemie werden gevonden. Het eenige dat in deze richting wees, was het myeloblastische beenmerg. Voorts vond hij in de milt wel myeloblasten, maar niet de voor leucaemie zoo kenmerkende nesten van myeloblasten. De lever bevatte in het geheel geen leucaemische infiltraten. Roth neemt aan, dat miliare tuberculose onder bepaalde omstandigheden, misschien door „dispositie”, of door een aandoening van sommige organen, tot zware anaemie en myeloïtaire- of zelfs myeloblastische leucocytose aanleiding kan geven. De grootte van de gevonden haarden stemmen naar zijn meening met deze zienswijze overeen. Ze kunnen best 3 tot 4 maanden oud zijn. Er is een uitputting van het beenmerg ontstaan, die tot uitdrukking kwam in een steeds toenemende anaemie en in een ontbreken van leucocytose, gepaard met een uitzwerming van jeugdige elementen.

Het geval van J ü n g e r, dat van 1900 dateert, is later door velen als een leucaemische reactie bij miliare tuberculose opgevat, maar door J ü n g e r zelf beschreven als „ein Fall von Leukämie, kompliziert mit miliar-Tuberculose” :

Een 25-jarige patiënt toonde de typische verschijnselen van leucaemie : sterke leucocytose (125.000) met vele „beenmergcellen” en zwelling van milt- en lymphklieren. Dit alles ontwikkelde zich na een abscederende ontsteking van de tong. Later verweekte en veretterde er een klier aan den hals. Patiënt kreeg hooge temperatuur, terwijl de toestand steeds slechter werd en merkwaardigerwijs de leucocytose verdween.

Bij de obductie vond J ü n g e r een algemeene, sterk verkazende tuberculose, met alle specifieke kenmerken en met zeer groote hoeveelheden tuberkelbaccillen. De klieren aan den hals, in de liezen, oksels en buik waren sterk verkaasd. Ook in het beenmerg waren tuberculeuse haardjes. De nieren bevatten geen tuberkels. Dit geval wordt door J ü n g e r zelf opgevat als een bijzonder foudroyant beloopende miliare tuberculose bij een door bloedziekte verzwakt organisme.

In 1922 demonstreerde G u d z e n t een geval onder den titel : „Bericht über einen unklaren Krankheitsfall (Tuberculose, myeloische Leukämie ?)” :

Het betreft een 19-jarigen patiënt, die twee maanden geleden had aan remitteerende koorts. De milt was vergroot, er bestond sterke anaemie en haemorrhagische diathese.

Bloedbeeld : Hb. 26% ; erythrocyten 1.080.000 ; leucocyten 20.000 ; waaronder 62% myeloblasten en 1½% myelocyten. Uit het bloed werd streptococcus viridans gekweekt. Clinische diagnose : subleucaemische myelose.

Obductie : Hart en kleppen zijn normaal. Uitgebreide tuberculose in longen, darm, lymphklieren, milt, lever en pleura. Bij microscopisch onderzoek grofknobbelige, sterk verkazende tuberculose. In de lever miliare verkaasde conglomeraat-tuberkels, géén reuscellen. In het beenmerg vond men zeer vele myeloblasten, evenals in de miltpulpa, klieren en levercapillairen. Vanwege het atypische uiterlijk van de tuberculose werd er uit de organen gekweekt, waarbij het humane type tuberkelbacil werd gevonden.

In de discussie toont Schilling van ditzelfde geval een uitstrijkpraeparaat van milt en klieren, waarin cellen te zien zijn met positieve oxydasereactie. De sterk atypische myeloblasten pleiten volgens hem sterk voor echte leucaemie. L u b a r s c h daarentegen hecht niet veel waarde aan deze

oxydasereactie. De sterke anaemie en het betrekkelijk lage aantal leucocyten zijn niet kenmerkend voor echte leucaemie. Veel logischer vindt L u b a r s c h het om aan te nemen, dat de tuberculose een zware beschadiging van de haemopoëtische organen teweeg heeft gebracht, met als gevolg een op leucaemie gelijkend bloedbeeld. Hij noemt een dergelijke reactie „secundaire myelose of myeloblastose”. Schilling geeft toe, dat er bij infectieziekten soms op leucaemie gelijkende bloedbeelden kunnen voorkomen, echter nooit in zoo sterke mate als in dit geval.

Wiechmann (1922) beschrijft zijn geval als miliaire tuberculose met secundaire myeloblastose en voelt dus voor de opvatting van L u b a r s c h.

Deze 37-jarige vrouw was in het geheel 2½ week ziek. Het begin was plotseling, met koorts en hoofdpijn. Miltvergroting, uterusbloedingen, tandvleeschbloedingen. Verschijnselen van bronchopneumonie. Hooge koorts (40.4°). *Bloedbeeld*: Hb 40%; erythrocyten 2.260.000; leucocyten 35.850; myeloblasten 63.5%; myelocyten 15%; segmentkernigen 1%; lymphocyten 2%; monocyten en overgangsvormen 18.5%. Clinische diagnose: bronchopneumonie en acute myeloblastenleucaemie.

Obductie: Kazige tuberculose van de cervicale en tracheale klieren; miliaire tuberculose van longen, lever en nieren. In de iets vergrootte milt geen tuberkels. Over het microscopische beeld van de tuberculose wordt niet gesproken. Het beenmerg is op enkele plaatsen actief, op andere plaatsen bestaat het zuiver uit vetmerg.

Het eenige soortgelijke geval in de Nederlandsche litteratuur is gepubliceerd door Polak Daniëls. Hij demonstreert het in 1922 op een vergadering van de Nederlandsche Algemeene Ziektekundige Vereeniging.

Het betreft hier een 43-jarige man, wiens ziekte begon met tandvleeschbloedingen. Enkele dagen later ontstond er een vlekkelig exantheem, met petechiën aan één hand. Daarna ontwikkelden zich in langzaam tempo achtereenvolgens: oedemen aan de beenen met erytheem, klierzwellingen in hals, oksels en ook elders. Slechts geleidelijk ontstond er ziektegevoel. Na vier weken ontwikkelde zich koorts die aanvankelijk intermitterend, later remitterend en tenslotte continu was. De polsfrequentie was in verhouding tot de temperatuur laag. De algemeene toestand werd voortdurend slechter. De milt was sterk vergroot en vast. Op de Roentgenphoto waren enkele kleine, omschreven haardjes in de long zichtbaar, terwijl de hilusklieren gezwollen waren. Het *bloedbeeld* toonde aanvankelijk anaemie met verhoogde kleurindex en lichte leucocytose. Ondanks een injectie van terpentijn bleef de voortdurende daling van het aantal leucocyten aanhouden (tot 2000). Er waren uiterst weinig polynucleairen, terwijl het aantal eenkernige kleine cellen relatief groot was. Vele normoblasten en enkele megaloblasten. Exitus op 17 Juni, dus na een ziekte duur van circa 2½ maand.

Bloedbeeld op 31 Mei: leucocyten 4800; segmentkernigen 9, lymphocyten 87, myelocyten 3, monocyten 1, thrombocyten eenmaal geteld: 40.000. Een oorzaak voor de leucaemische prikkingsverschijnselen werd niet gevonden. De bloedweek was tot viermaal toe negatief.

De enkele vlekjes in de long op de Roentgenphoto waren voor miliaire tuberculose te grof. Oorspronkelijk hield Polak Daniëls de mononucleaire cellen voor lymphocyten; dan zou dit dus een lymphatische reactie zijn. Na een terpenijnfixatieabces ontstond echter een daling van het aantal leucocyten, tegelijkertijd met een relatieve stijging van het aantal mononucleaire cellen. Dit laatste is volgens Polak Daniëls als prikkel van het beenmerg alleen dan te begrijpen, wanneer abusievelijk myeloblasten voor lymphocyten zijn gehouden. Helaas kon er slechts een partiële *obductie* gebeuren. Een gedeelte van de vergrootte milt en lymphomen aan hals en oksel werden uitgenomen. Deze klieren bleken sterk tuberculeus te zijn. Overal waren meer of minder verkaasde tuberkels te zien, met enkele reussellen en zoo goed als geen bindweefsel, terwijl duidelijk tuberkelbacillen waren aan te toonen. In de milt waren vele verkaasde tuberkels, waarin slechts met groote moeite een enkele reuscel werd gevonden en waarin opvallend weinig vezelvorming te zien was. Vele

betrekkelijk groote, protoplasmarijke cellen deden denken aan myeloide elementen. Helaas werd geen oxydase-reactie uitgevoerd.

Achteraf werd de diagnose acute aleucaemische micromyeloblasten leucaemie gesteld. Dit geval steunde Polak Daniëls in zijn opvatting, dat hiermede slechts een symptoom wordt aangeduid en geen afzonderlijke ziekte. Hij maakt dus geen scherp onderscheid tusschen acute leucaemie en myeloide reactie.

Vervolgens wil ik in het kort een tweetal dergelijke gevallen vermelden, die beschreven zijn door Thompson :

Eerste geval : Een dertienjarig meisje was 22 dagen ziek met stomatitis. Sinds één jaar gewichtsverlies. Overigens geen bijzonderheden in de anamnese. *Bloedbeeld :* erythrocyten 2.000.000 ; Hb. 45% ; thrombocyten 11.000 ; leucocyten 2400 ; waaronder 63% myelocyten en myeloblasten. Clinische diagnose: acute leucaemie.

Obductie : uitgebreide, acute verkazende tuberculose, hoofdzakelijk van lymfklieren en milt, met een algemeene, terminale uitzaaiing. Hyperplastisch beenmerg ; geen veranderingen die wijzen op acute leucaemie.

Tweede geval : 58-jarige man. Vroeger pleuritis exsudativa. Na thoracotomie genezing. Het bloedbeeld was toen normaal, 16 maanden later onregelmatige koorts. *Bloedbeeld :* erythrocyten 3.000.000 ; Hb. 65% ; leucocyten 1900 ; segmentkernigen 20 ; lymphocyten 72 ; monocyten 8. Mede op grond van de proefexcisie uit een lymfklier werd aan lymphatische leucaemie gedacht. In het bloedbeeld werden 2 maanden later echter 43% myeloblasten gevonden, terwijl bij de *obductie* kenmerkende verschijnselen van acute myeloblasten leucaemie werden waargenomen. Verder vond men vergroote, verkaasde hilusklieren, tuberculeuse pneumonie en tuberculeuse uitzaaiing in de milt.

Deze gevallen beschouwt Thompson als een gradueel verschillende reactie van de haemopoëtische organen op een tuberculeuse infectie, hoewel er in het tweede geval typische verschijnselen van een echte leucaemie gevonden werden, zoowel klinisch als bij de obductie.

Ook Marzullo en Veer meenen, dat een tuberculeuse infectie een op leucaemie gelijkend bloedbeeld kan veroorzaken. Zij deelen hiervan twee gevallen mede :

Eerste geval : 30-jarige vrouw klaagde sedert 3 maanden over profuse menstruatie, vermoeidheid, zwakte. Bij opneming vindt men temperatuursverhoging en vergroote klieren in de nek. Voorts een belangrijke anaemie. (Hb 30%, erythrocyten 2.560.000) en leucocytose van 65.000, met 9% myeloblasten en 52% myelocyten. Bloedcultuur negatief.

Obductie : Oude topfibrose met microscopisch kenmerkend tuberculeus granulatieweefsel. Verder nergens tuberculose. In milt en lever vele myeloide cellen. In het beenmerg vele myeloblasten.

Tweede geval : 30-jarige man. Totale ziekteduur 6 weken. Vergroote halsklieren, vergroote milt. Hooge temperaturen. Anaemie : haemoglobine 50% ; erythrocyten 2.500.000 ; leucocyten 7000 ; waarvan 73% myeloblasten en 13% myelocyten. Bloedcultuur negatief.

Obductie : Tuberculeuse pneumonie, geheel zonder productieve verschijnselen. Verkalkt primair affect. In de milt (1170 gram) necrotische plekken, miliaire tuberkels en infarcten in de lever miliaire tuberkels. Nieren normaal. Bij microscopisch onderzoek vond men in de milthaarden zeer weinig epitheloide cellen, weinig reuscellen en geen lymphocyten op fibroblasten. In milt en klieren myeloide metaplasie.

Hoewel in het eerste geval slechts een oude tuberculose in een longtop werd gevonden, veronderstellen deze onderzoekers toch in beide gevallen

een myeloïde reactie, welke door de tuberculeuse infectie werd veroorzaakt.

Een dergelijke meening houden de Amerikaansche onderzoekers Custer en Crocker er op na. Zij deelen twee gevallen mede, waarbij de klinische diagnose leucaemie was gesteld. In beide gevallen werden bij de obductie niet de kenmerkende verschijnselen van leucaemie gevonden, maar wel een algemeene tuberculose, zoodat ze besluiten tot een myeloïde reactie.

In het eerste geval bestond er uitgebreide tuberculose van longen milt en lever, terwijl in ileum en colon veel tuberculeuse zweren werden aangetroffen. De tuberculose was door sterke verkazing gekenmerkt, epitheloïdecellen werden slechts spaarzaam gevonden. Ook in het tweede geval bestond universele, sterk verkazende tuberculose van longen, lever, milt en klieren. De meest acute veranderingen werden in de lever gevonden: necrotische haarden met enkele epitheloïdecellen, leucocyten en lymphocyten.

Een interessant geval deelen Geissler en Wurm mede:

Het betrof een 43-jarige vrouw. Enkele maanden vóór de opneming kreeg zij een acute ziekte met hooge koorts tijdens een griepiepidemie. Hierna bleef ze sukkelen: bronchitis, conjunctivitis, netvliesbloedingen, tonsillitis, huidbloedinkjes, klierzwellingen aan den hals. Vermagering. Den laatsten tijd weer koorts. Een groot ulcus op de linker tonsil. *Bloedbeeld*: Hb. 59%; erythrocyten 3.180.000; leucocyten 11.400; 88 myeloblasten; 2 segmentkernigen; 10 lymphocyten. Sternumpunctaat: myeloblasten 77; myelocyten 1; segmentkernigen 0.7; lymphocyten 1; plasmacellen 1.7; reticulocellen 1.4; normoblasten 15.

Na redoxon en bloedtransfusies tijdelijk verbetering. Verkleining van de milt. Na Roentgenbestraling plotseling verergering. Exitus na een totale ziekteduur van 9½ maand.

Obductie: Diepe tuberculeuse zweer van de linker tonsil; tuberculeuse ulceraties in pharynx, larynx, oesophagus en maag. Volledige verkazing van de hals- en paratracheale klieren; haardvormige verkazingen van de mesenteriale klieren. Miliare tuberculose van longen en peritoneum. Klein knobbelige, kazige conglomeratutuberkels in lever en milt. Géén oude tuberculeuse veranderingen. Histologie: overal dezelfde sterke verkazing en ontstekingsachtige exsudatie met slechts een smalle zoom van epitheloïdecellen. In de milt om de verkazingen haemorrhagieën. Tuberkelbacillen gemakkelijk aan te toonen. In het beenmerg vele myeloblasten, weinig vetmerg, submiliaire necrose met tuberkelbacillen. Het ontbreken van myeloïde metaplasie in milt, lever en klieren, doet de onderzoekers besluiten tot een myeloïde reactie.

Voorts worden twee gevallen van myeloïde reactie bij tuberculose vermeld door Reinwein en Rösing:

Eerste geval: 57-jarige man. Sedert 6 weken vol gevoel in den buik. Gewichtsverlies. Lever en milt vergroot. *Bloedbeeld*: erythrocyten 2.360.000; Hb. 25%; leucocyten 5000; 12 myeloblasten; 11 myelocyten, 5 metamyelocyten en 20 staafkernigen. Temperatuur 38—39°; vermindering van het aantal leucocyten tot 1400. De diagnose luidde: myeloïde reactie bij onduidelijke hepatolienale aandoening.

Obductie: Tuberculeus primair affect met verkaasde hilusklieren. Tuberculeuse peritonitis; miliare tuberkels in lever en milt. Microscopisch typische tuberkels. Geen verschijnselen, die wijzen op leucaemie.

Het tweede geval, dat minder kenmerkend is dan het eerste, betrof een 36-jarigen arts. Op 16-jarigen leeftijd pleuritis. In 1928 miltvergroting, anaemie en leucocytose (20.00). Roentgenbestraling. Begin 1937 darmaatarrh. Hierna sterke vergroting van lever en milt. Maart 1937: Hb 50%; lichte icterus. Er werd aan haemolytischen icterus gedacht. Hierna koorts, die ononderbroken bleef bestaan tot de opneming, 1½ maand later. Roentgenphoto: in beide longtoppen kalkschaduwen. Voortdurend koorts. Bloedcultures steriel. In Juni intercurrente tuberculose. Petechiën. *Bloedbeeld* voortdurend ongunstiger. Eind September exitus door insufficiëntie der circulatie. Afneming van het aantal leucocyten van 13.000 tot 2000.

myeloblasten 2 ; myelocyten 2 ; staafkernigen 20. Clinische diagnose : lymphogranuloma.

Obductie : Verkalkte tuberculeuse haarden in de longtoppen. Tuberculeuse darmzweeren. Lever en milt vergroot, hierin erwte groote tuberculeuse haarden. Bij microscopisch onderzoek verkasde tuberkels in lever en milt. Geen duidelijke leucaemische veranderingen.

Het meest recente geval van myeloide reactie en tuberculose publiceerde Stöger (1940) onder den titel: „Myeloblastenreaktion bei atypischer Tuberkulose (Geflügeltuberkulose ?)“.

Het betreft een 34-jarigen man, die één jaar geleden een pleuritis doormaakte. Klachten over vermoeidheid, vermagering. De temperatuur blijkt bij opneming verhoogd. Lever duidelijk, milt even palpabel. *Bloedbeeld*: Hb. 45 (Sahli), erythrocyten 2.880.000; leucocyten 71.000; myeloblasten 3% ; myelocyten 70% ; staafkernigen 11% ; segmentkernigen 13% ; lymphocyten 2%.

Daling van het aantal leucocyten tot 30.000, waarvan 22% myeloblasten en 52% myelocyten. Sternumpunceaat : veel onrijpe myeloide cellen (6.6% myeloblasten, 17% promyelocyten). Laatste 2 maanden septische temperatuur. Toenemende anaemie en thrombopenie. Abscessen aan vinger en bovenarm. Clinische diagnose : acute leucaemie.

Obductie : Peteeliën ; gangraeneuse huidprocessen ; adhaesieve, chronische pleuritis. In de vergroote lever kleine, gelige knobbeltjes. In de vergroote milt vele, tot druivenpitgroote gele, promineerende hardjes. Verder dergelijke hardjes in de klieren aan den leverhilus en in het beenmerg. Aan longen, nieren en maagdarmkanaal geen afwijkingen. Histologisch werden er in de milt necrotische hardjes gevonden, met veel kernkruimels, leucocyten en slechts een smallen zoom van epitheloïdecellen. Geen reuscellen. Soms gelijkenis met abscessen. In de lever hetzelfde beeld. De levercapillairen bevatten veel eenkernige myeloide cellen. In de longen enkele interstitieele tuberkels met epitheloïde cellen en lymphocyten. Ook hier ontbreken reuscellen. Pathologisch-anatomisch niet het kenmerkende beeld van leucaemie. Daar de patiënt veel werkte in hoenderparken denkt Stöger, mede door het atypische beeld van de tuberculose, aan een aviaire infectie, hoewel de uitkomsten van het cultureele onderzoek en van de dierproeven hiertegen pleitten. Een met de tuberkelbacillen geënte avia stierf namelijk aan tuberculose, terwijl twee konijnen en twee duiven, welke eveneens hiermede geënt werden, gezond bleven.

Uit deze opsomming blijkt, dat er een respectabel aantal gevallen van tuberculose, gecombineerd met myeloide reactie, in de literatuur bekend is. Ook wordt het duidelijk, dat gevallen, die beschreven zijn als chronische leucaemie en tuberculose, wegens de groote gelijkenis, ook hier vermeld hadden kunnen worden en omgekeerd. Men krijgt den indruk, dat de onderscheiding van echte leucaemie of myeloide reactie vrij willekeurig is en in sterke mate afhankelijk van het subjectieve oordeel der onderzoekers. Wel kan gezegd worden, dat de theorie, volgens welke de tuberculose onder bepaalde omstandigheden een myeloide reactie kan verwekken, meer ahangens heeft dan de tegengestelde opvatting, dat de tuberculose ontstaat op den bodem van een leucaemie.

De reden, waarom men in de bovenstaande gevallen meestal, niettegenstaande de klinische diagnose acute leucaemie, een myeloide reactie heeft aangenomen, is te zoeken in het feit, dat er bij de obductie veelal slechts geringe myeloide metaplasie werd waargenomen en dan nog meestal slechts in bepaalde organen. Toch moeten we voorzichtig zijn en niet te snel de diagnose echte acute leucaemie verwerpen. We zagen immers bij de

bespreking van de chronische leucaemie, gecombineerd met tuberculose, dat onder invloed van dit laatste ziekteproces het leucaemische beeld terug kon gaan. In vele gevallen daalde vooral het aantal leucocyten sterk; de absoluut zekere diagnose chronische leucaemie kon dan soms bij de obductie ternauwernood bevestigd worden.

Wanneer we aannemen, dat er een scherp onderscheid gemaakt moet worden tusschen echte acute leucaemie en myeloide reactie, dan is het noodig de acute en de chronische leucaemie op één lijn te stellen. Vele van de bovengenoemde gevallen toonden leucopenie. Bij andere was er sterke neiging tot daling van het aantal leucocyten waar te nemen. Bij de acute leucaemie gecombineerd met tuberculose kunnen we, op dezelfde wijze als bij chronische leucaemie, een teruggang van de pathologisch-anatomische uitbreiding van de leucaemische veranderingen verwachten. Bij de acute leucaemie zal dit eigenlijk nog des te meer opvallen, daar de infiltratie van de verschillende organen met myeloide cellen hierbij meestal lang niet zoo excessief is als bij chronische leucaemie. Op grond van deze overwegingen dient gezegd te worden, dat het niet geoorloofd is wegens de geringe uitbreiding der myeloide veranderingen de diagnose echte acute leucaemie uit te sluiten.

In vele gevallen van combinatie van chronische leucaemie en tuberculose kan ons de anamnese van dienst zijn, om uit te maken, welke van de twee aandoeningen primair was. Dit hulpmiddel laat ons echter, gelijk vanzelf spreekt, bij de acute leucaemie in den steek, omdat beide aandoeningen dan een acuut beloop hebben. Toch is het geval van Geissler en Wurm in dit opzicht leerzaam. Hier was de totale ziekteduur $91\frac{1}{2}$ maand, terwijl bij pathologisch-anatomisch onderzoek een acute, zeer sterk verkazende algemeene tuberculose gevonden werd, waarbij deze onderzoekers uitdrukkelijk vermelden, dat oude tuberculeuse processen niet waargenomen werden. Daarom ligt het, naar ik meen, meer voor de hand om hier een primaire bloedziekte aan te nemen, dan om, zooals Geissler en Wurm doen, een myeloide reactie met een zoo langdurig beloop te veronderstellen. Ook in het tweede geval van Reinwein en Rösing is het duidelijk, dat er reeds vóór de uitzaaiing van de tuberkelbacillen een bloedziekte bestond.

Voorts blijkt, dat vele gevallen — wat betreft het clinische beloop en het bloedbeeld — aan de voor de diagnose acute leucaemie gestelde eischen voldoen. Een duidelijken hiatus leucaemie vinden we beschreven in de gevallen van Roth, Polak Daniëls, Gudzent, Geissler en Wurm en in het tweede geval van Thompson. Pathologische vormen van myeloide cellen vermeldt Roth, die micromyeloblasten en myeloblasten met roode insluitseltjes en ingebochte kernen vond. Ook Gudzent vond pathologische myeloblasten. In het geval van Polak Daniëls en in het tweede

geval van *Thompson* werden de myeloblasten eerst voor lymphocyten aangezien. Ook haemorrhagische diathese en anaemie behooren tot de regelmatig terugkeerende waarnemingen. De anaemie draagt bijna altijd het kenmerkende hypochrome karakter, slechts in het geval van *Roth* werd er een verhoogde kleurindex gevonden. Het groote aantal normoblasten en megakaryoblasten in de gevallen van *Roth* en van *Polak Daniels* is eenigszins afwijkend. Over het geheel kunnen we echter zeggen, dat het beeld van acute leucaemie in vele gevallen volledig ontwikkeld was, zoodat met het stellen van deze diagnose niet gearzeld werd, tot op het moment dat bij de obductie tuberculose werd ontdekt.

Een laatste argument voor het primaat van de bloedziekte — de acute leucaemie — is in vele gevallen het volgende. We hebben gezien, dat bij de combinatie van chronische leucaemie en tuberculose, het tuberculeuse proces een atypisch beloop kan nemen, in dien zin, dat de haarden veelal wat hun histologischen bouw betreft, door een a-reactief karakter gekenmerkt waren. Ook viel op dat de uitgebreidste tuberculeuse uitzaaiingen dikwijls waargenomen werden in milt, lever, klieren en soms ook in het beenmerg, dus eigenlijk in die organen, die gerekend worden tot het haemopoëtische systeem. Ditzelfde vinden we nu weer bij de gevallen van „myeloide reactie en tuberculose”. Het tuberculeuse proces had hier over het geheel een sterk verkazend karakter, terwijl er altijd haematogene uitzaaiingen werden gevonden. Alleen in het eerste geval van *Thompson* beperkte zich de tuberculose tot een inactief proces in beide longtoppen, maar we betwijfelen dan ook of hier inderdaad sprake was van een invloed van de tuberculose in den zin van een myeloide reactie. Ook had de uitzaaiing der tuberculose vooral plaats in lymphklieren, lever en milt en in enkele gevallen tevens in het beenmerg. De haarden in lever en milt bereikten vaak een aanmerkelijke grootte. In enkele gevallen wordt gesproken van: „erwtgrootte tuberkels in milt en lever met een terminale algemeene uitzaaiing.” Merkwaardig is ook, dat in enkele gevallen de aandacht wordt gevestigd op de haemorrhagische randzone van de tuberkels. Tenslotte, en dat is het belangrijkste, vinden we ook aanwijzingen, voor een a-reactief karakter van de tuberculeuse haarden. Zoo vermelden *Roth* en *Polak Daniels* dat reuscellen in het geheel niet of zeer moeilijk te vinden waren. Het laatste geval, namelijk dat van *Stöger* met zijn typische a-reactieve necrotische haarden, zou eigenlijk zonder meer bij de causuistiek van sepsis tuberculosa acutissima ingedeeld kunnen worden. In het geval van *Gudzent* werd er zelfs, met het oog op het afwijkende beeld van de tuberculose, gekweekt.

Geissler en *Wurm* spreken van sterke verkazing en ontstekingsachtige exsudatie. Ook wordt dikwijls aangegeven, dat tuberkelbacillen zeer gemakkelijk aangetoond kunnen worden. Veel van deze gevallen zijn door de betreffende onderzoekers — vanwege de grootte van de tuberculeuse

haarden en den betrekkelijk langen duur van het proces — beschouwd als vormen van subacute miliare tuberculose. Polak Daniëls neemt zelfs naar aanleiding van deze waarnemingen aan, dat het beeld van de subacute miliare tuberculose iets kenmerkends kan hebben, onder andere namelijk de myeloïde reactie. De histologische bouw van de haarden stemt echter meestal niet overeen met den betrekkelijk langen duur van het ziekteproces. Dezelfde discrepantie tusschen het histologische beeld en den duur van de ziekteverschijnselen is ons bij sepsis tuberculosa acutissima ook reeds opgevallen. Het a-reactieve karakter van de tuberculeuse haarden hebben we bij de met chronische leucaemie gecombineerde tuberculeuse sepsis meenen te moeten verklaren uit de prioriteit van de bloedziekte. De omstandigheid nu, dat ook in vele van de thans beschouwde gevallen van myeloïde reactie bij tuberculose het tuberculeuse proces min of meer gekenmerkt wordt door a-reactieve haarden met veel tuberkelbacillen, maakt het waarschijnlijk, dat men ook hier een reeds van te voren bestaande bloedziekte, met name echte acute leucaemie moet aannemen. Wanneer men zou willen aannemen, dat eerst de tuberculose door zijn bijzondere localisatie in de haemopoëtische organen de bloedveranderingen veroorzaakt en dat deze op hun beurt weer het tuberculeuse proces beïnvloeden, dan zou men de zaak noodeloos ingewikkeld maken.

Ook kan men zich moeilijk voorstellen, op welke wijze een tuberculeuse infectie een myeloïde reactie kan veroorzaken. De meeste van de bovengenoemde onderzoekers volstaan met de vermelding van hun geval en wagen zich niet aan verklaringen. Geissler en Wurm wijzen er op, dat alle bekende gevallen van myeloïde reactie en tuberculose voorbeelden zijn van een late tuberculeuse primaire infectie met vroegtijdige generalisatie van het proces. Inderdaad treft ons, dat het meestal volwassen patiënten zijn en dat er dikwijls geen oude tuberculeuse haarden gevonden werden. Merkwaardigerwijs treft ook hier weer de overeenkomst met sepsis tuberculosa acutissima. Geissler en Wurm stellen dan ook de hypothese op, dat het beenmerg van volwassenen, die te voren nog niet met tuberkelbacillen in aanraking zijn geweest, door een voortschrijdende tuberculeuse infectie op een dusdanige manier geprikkeld kan worden, dat er een myeloïde reactie uit voortkomt. Bij het gewone beloop van tuberculose kennen we dit verschijnsel niet. Zij wijzen in dit verband op de waarneming van Stefkó, die het beloop van de tuberculose bij Mongolen bestudeerde. De tuberculose, die bij dit ras vaak het beeld van een late primaire infectie toont, zou vaak samengaan met een neiging tot haemorrhagische diathese.

Dat deze theorie echter niet voor alle gevallen opgaat, blijkt uit de waarnemingen van Thompson en Reinwein en Rösing, waarbij wel degelijk oude, verkalkte tuberculeuse haarden gevonden werden. Voorts vraagt men zich af waarom, indien deze opvatting juist is, ook in onze

streken een dergelijke beenmergreactie bij tuberculose niet veel vaker voorkomt. Opmerkelijk blijft het echter, dat in geen van deze gevallen echte orgaan-tuberculose werd aangetroffen. Deze waarneming toont aan, dat in elk geval, ook de allergische toestand van het individu van belangrijke betekenis is bij den afloop van het ziekteproces, onverschillig of we aannemen, dat de tuberculose of de bloedziekte primair is.

Reinwein en Rösing vestigen de aandacht op het feit, dat in hun eigen en in vele in de literatuur bekende gevallen, de uitzaaiing van de tuberkelbacillen vooral plaats heeft gehad in de organen van het haemopoëtische systeem. Zij spreken zelfs van een tuberculeuse hepato-lienale aandoening. In hoeverre de reactie van het bloedbeeld van deze tuberculeuse aandoening van milt en lever afhankelijk is, laat zich echter volgens hen nog niet met zekerheid uitmaken. Zij gelooven echter stellig, dat de combinatie tuberculose en myelose niet toevallig is, maar dat er hier sprake is van een myeloïde reactie, dat deze laatste dus een symptoom is van de tuberculeuse infectie of intoxicatie.

Dat een directe beschadiging van het haemopoëtische apparaat door de tuberculose ons niet een bevredigende verklaring kan geven voor deze abnormale beenmergreactie, volgt uit het feit, dat we bij de miliaire tuberculose doorgaans geen bloedafwijkingen in dezen zin waarnemen. Toch toonde Randerath aan, dat het beenmerg bij verschillende vormen van tuberculose slechts zelden gespaard blijft. Ook Koizumi vond bij aan tuberculose gestorven patiënten zeer dikwijls tuberkelbacillen in het beenmerg.

Een beslissende betekenis kunnen we dus aan de uitgebreide localisatie van tuberculeuse processen in de haemopoëtische organen, voor het ontstaan van deze bloedafwijkingen, niet toekennen. Ik zou echter niet gaarne durven beweren, dat alle hierboven besproken gevallen moeten worden opgevat als voorbeelden van echte acute leucaemiën. Ongetwijfeld zijn er daar bij, waarvan het bloedbeeld door de slechts matige uitzwerming van jeugdige myeloïde cellen meer doet denken aan een myeloïde reactie. In enkele gevallen is de steeds toenemende anaemie, de sterke afneming van het aantal leucocyten, de haemorrhagische diathese en ook de thrombopenie — in de meeste gevallen werden geen thrombocytentellingen vermeld — opvallend, zoodat hier de mogelijkheid rijst, dat we te doen hebben met een beenmerg-insufficiëntie in den zin van aplastische anaemie, aleukie of panmyelophthise. Dat bij deze aandoeningen myeloïde reactie kan voorkomen is juist in den laatsten tijd herhaaldelijk beschreven. We naderen op deze wijze weer tot de oude opvatting van Roth, namelijk dat in dergelijke gevallen van „myeloïde reactie en tuberculose” deze laatste ziekte ontstaan is op den bodem van een constitutioneele zwakte van het beenmerg. De wisselwerking tusschen tuberculose en agranulocytose, panmyelophthise en dergelijke aandoeningen zullen

we afzonderlijk bespreken. Hierbij zal tevens deze myeloïde reactie weer ter sprake komen.

c. Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen agranulocytose of panmyelophthise en tuberculose. Beschrijving van een eigen geval (V) van beenmerginsufficiëntie bij tuberculose.

Leucopenie is een van de meest constante verschijnselen bij tuberculeuse sepsis. Indien er geen sprake is van leucaemie, dan missen we deze daling van het aantal leucocyten bijna nooit. Een eenvoudige leucocytose, zooals we die bij infectieziekten kennen, wordt niet gevonden. Het aantal leucocyten kan tot extreem lage waarden dalen. Zoo waren er in het 4e en 5e geval van Siegmund respectievelijk waarden van 213 en 160. Tusschen een matige afneming van het aantal leucocyten en beelden, die volkomen gelijken op agranulocytose, vindt men alle overgangen. Tegelijkertijd kan er een belangrijke anaemie en thrombopenie bestaan, gecombineerd met haemorrhagische diathese, zoodat men in dergelijke gevallen de diagnose panmyelophthisis stelt. Het zou voor de hand liggen, deze beschadiging van het leucocytaire apparaat of soms van alle haemopoëtische systemen te wijten aan den zeer foudroyanten vorm van tuberculose, zooals we die bij sepsis tuberculosa acutissima hebben leeren kennen. Vooral ook omdat bij ernstige longtuberculose (Steffens) en bij zware vormen van miliaire tuberculose (Arneth) wel een afneming van het aantal leucocyten wordt beschreven.

Dat men echter met deze gevolgtrekking voorzichtig moet zijn, blijkt uit het 2e door mij beschreven geval van tuberculeuse sepsis. Het betrof een patiënt, die door den huisarts gedurende een half jaar zonder succes behandeld werd voor anaemie. Na een aanvankelijk geringe verbetering door leverinjecties, verergerde de anaemie weer, zoodat de patient in het ziekenhuis moest worden opgenomen. Hier vond men anaemie, leucopenie en thrombopenie (zie bladz. 59), dus een bloedbeeld overeenkomend met dat van aplastische anaemie. Het merkwaardige is nu, dat de temperatuur, welke aanvankelijk normaal was, zich tijdens het verblijf in de kliniek vrij plotseling ontwikkelde tot hooge koorts, die in den beginne een continu, later een intermitterend beloop had. De patiënt kreeg koude rillingen, kortom er ontstond een septisch ziektebeeld. Bij de obductie, welke 2 maanden na het begin van deze acute ziekteverschijnselen plaats vond, werd het beeld van tuberculeuse sepsis gevonden. De septische ziekteverschijnselen, die dus twee maanden duurden, zijn zonder twijfel aan deze tuberculeuse infectie toe te schrijven. Oude tuberculeuse veranderingen werden er niet aangetroffen. Uit de anamnese blijkt, dat de patiënt al een half jaar voor anaemie behandeld werd, terwijl in de kliniek een aplastisch anaemisch bloedbeeld werd vast-

gesteld vóór het ontstaan van de acute ziekteverschijnselen. In dit geval is dus zonder twijfel de bloedziekte primair en ontwikkelde de tuberculose zich op den bodem der bloedziekte. In mijn andere gevallen, respectievelijk met leucopenie en aplastische anaemie, was zulk een reconstructie uit de anamnese niet mogelijk. Misschien wijst het feit, dat in het eerste geval de patiënt al een half jaar lijdende was en onder andere een buikwandplegmone doorgemaakt had, in de richting van reeds bestaande bloedafwijkingen. Ook kan het door den huisarts toegediende pyramidon nog ongunstig hebben gewerkt. In de gevallen der literatuur vond ik nergens een zoo duidelijke opheldering uit de anamnese als in mijn eigen tweede geval. Er dient echter wel degelijk rekening te worden gehouden met de mogelijkheid, dat toch ook hier juist de bloedziekte verantwoordelijk is voor den abnormalen vorm van het tuberculeuse proces.

De veronderstelling, dat in de gevallen van agranulocytose, panmyelophthise en tuberculeuse sepsis de bloedziekte primair is en de tuberculeuse uitzaaiing secundair, is vooral aantrekkelijk, omdat we op deze wijze het a-reactieve karakter van de tuberculeuse haarden beter kunnen begrijpen. We kunnen dan dezen afwijkenden vorm van tuberculose, op dezelfde wijze als bij leucaemie, verklaren uit een gebrek aan leucocytaire afweerkrachten (zie hoofdstuk VIII).

Over de wisselwerking van agranulocytose en panmyelophthise met tuberculose is slechts weinig bekend. *Leitner* — in zijn literatuuroverzicht over bloedziekten en tuberculose — acht het niet onmogelijk, dat onder bepaalde omstandigheden een tuberculeuse infectie de oorzaak kan zijn voor een beenmerginsufficiëntie in den zin van panmyelophthisis. *Derman-Lifschitz* en *Müller* beschrijven gevallen van aplastische anaemie met tuberculose en meenen, dat de tuberculose hier ontstond op den bodem van de reeds te voren bestaande bloedziekte. Bij deze gevallen wil ik even stilstaan, omdat ook hier de tuberculose een sterk a-reactief karakter heeft.

Derman-Lifschitz: Deze 36-jarige man werd 1 Mei ziek met koude rillingen en temperatuursverhooving. 7 Mei: tandvleeschbloedingen en petechiën aan de bovenarm. Toenemende zwakte. Opneming 17 Mei: lichte icterus, sterke haemorrhagische diathese. Milt en lever niet palpabel: geen klierzwellingen; bloedkweek steriel.

Bloedbeeld: Hb 19%; erythrocyten 740.000; leucocyten 14.300; thrombocyten 14.800; K.I. 1.2; myeloblasten 11.5; promyelocyten 22.2; myelocyten 27; jeugdvormen 12.8; staafkernigen 9.5; segmentkernigen 8.5; lymphocyten 3.5; monocyten 5. Stollings-tijd 3 min.; bloedingstijd 7 min. Exitus op 25 Mei. Clinische diagnose: leucanaemie.

Obductie: Kazige tuberculose van hilusklieren en mesenteriale klieren. Tuberculosis disseminata hepatis renum et lienis. De longen bevatten een tuberculeus primair affect en een reïnfect in de linkerbovenkwab. Histologie: beenmerg bestaat hoofdzakelijk uit vet, met hier en daar groepjes myeloblasten. Lever: vele kazige tuberkels en enkele polynucleaire reus-cellen. In de necrotische partijen veel kernkrumels. Ongelijkmatige lymphocytenzoom, geen scherpe grens ten opzichte van het leverweefsel. Milt: kazige tuberkels en epitheloidecellen-tuberkels. Nieren: chronisch ontstekingsachtig proces, met diffuse necrose, epitheloidecellen-tuberkels met sterke leucocytaire doordrenking. Longen: kazige bronchopneumonieën. In de lymphsinussen woekering van endotheelcellen. In de leverhaarden zijn gemakkelijk tuberkel-

bacillen aan te toonen. Een met tuberculeus materiaal geënte cavia sterft na één maand aan gegeneraliseerde tuberculose.

Het bloedbeeld — erythropenie met ontbreken van kernhoudende roode bloedlichaampjes, thrombopenie en geringe leucocytose met zeer sterke linksverschuiving — te samen met het histologisch celarme beenmerg, deden de diagnose na de obductie stellen op een eenigszins atypische aplastische anaemie. Het zieke beenmerg is volgens de onderzoekers blijkbaar niet in staat om de jeugdvormen vast te houden. Zij vatten de miliaire tuberculose op als een gevolg van de bloedziekte en verklaren als zoodanig ook de histologische bijzonderheden van de tuberculose.

Müller: 54-jarige man. Opneming 17-1-1936. Exitus 10-2-'36. Drie weken vóór opneming ziek geworden: hoesten, koorts, toenemend zwaktegevoel. Zeer zieke, bleke man, geen icterus. Bronchitische geruisen. Lever en milt palpabel. Temperatuur ononderbroken schommelende om de 40° C.

Bloedbeeld: Hb. 44%; erythrocyten 2.800.000; leucocyten 1000—500; eosinofielen 9; staafkernigen 10; segmentkernigen 42; lymphocyten 39.

In de laatste dagen vóór den dood is de differentieële telling als volgt: eosinofielen 1; jeugdvormen 4; staafkernigen 10; segmentkernigen 65; lymphocyten 20.

Diagnose: cryptogene sepsis met zware beenmergbeschadiging.

Obductie: verkazende tuberculose van de mesenteriale, retroperitoneale en inguinale klieren. Grofknobbelige tuberculose van de milt. Tuberculose van de lever. In de nieren enkele tuberkels in de schors. Anthracotisch litteken in den longtop. Histologisch: in de milt necrotische haarden met zeer vele tuberkelbacillen. In de necrotische partijen enkele leucocyten. Geen epitheloïde cellentuberkels. In de lever daarentegen vele epitheloïde cellentuberkels en conglomeraattuberkels, de grootere met uitgebreide centrale necrose. Ook in deze haarden veel tuberkelbacillen.

De terminale relatieve toeneming van de granulocyten met sterke linksverschuiving vat Müller op als een late reactie op het tuberculeuse proces. Bij sternale punctie werd geen aplastisch beenmerg gevonden. Müller denkt in dit geval aan een bijzonder snellen ondergang van de leucocyten in het periphere bloed bij gaaf beenmerg. De hypochrome anaemie en de thrombopenie zouden uit een hyperfunctie van de milt verklaard kunnen worden, namelijk door verhoogde thrombo- en erythrocytolyse. Müller reconstrueert het geval als volgt: er is een primaire beschadiging van het bloed. Het ongewone beloop van de tuberculose op de wijze van sepsis tuberculosa acutissima is hiermede te begrijpen.

Volgens de tegenwoordig geldende opvatting behoeft een celrijk beenmerg echter niet tegen de diagnose aplastische anaemie te pleiten, zooals aanstonds uitvoeriger besproken zal worden. Deze beide gevallen zijn, wat de pathologisch-anatomische verschijnselen betreft, weer gekenmerkt door een sterke aandoening van lever, milt en lymphklieren en door het histologisch a-reactieve karakter van de tuberculeuse haarden, waarin tuberkelbacillen in grooten getale aantoonbaar waren. In dit verband kan nog vermeld worden, een geval van Fabre, Malaussene en Garnodier. Het betreft een aplastische pernicieuse anaemie, waarbij de obductie een „primaire” tuberculose van lever en milt aan het licht bracht.

Panmyelophthise met een niet van het gewone beeld afwijkende miliaire

tuberculose beschrijven K r i e c h en H e n y. Deze onderzoekers zijn de meening toegedaan, dat de uitzaaiing van tuberkelbacillen in beenmerg en bijniereën geleid heeft tot een uitputting van de haemopoëtische weefsels.

D i j c k e vermeldt een geval van aplastische anaemie op den bodem van leucaemie, gecombineerd met miliaire tuberculose, waarbij het hem als iets ongewoons opviel, dat het onderzochte beenmerg uitgebreide tuberculeuse veranderingen toonde. Hij neemt aan, dat het tuberculeuse proces een van te voren ziek beenmerg aantastte en op deze wijze den stoot gaf tot beenmerg insufficiëntie.

Van belang is verder, dat er twee gevallen bekend zijn, waarbij de bestaande orgaantuberculose door tevens zich ontwikkelende beenmerginsufficiëntie in den zin van een agranulocytose of panmyelophthise niet beïnvloed werd. (H e r z o g, L a n d a u). In het geval van L a n d a u was de beenmerginsufficiëntie van voorbijgaanden aard en volgde volledig herstel, zonder dat het tuberculeuse proces geactiveerd werd. Bij de behandeling van tuberculose met goudpraeparaten heeft men enkele malen het ontstaan van agranulocytose en aplastische anaemie waargenomen. Merkwaardigerwijs zien we ook bij deze gevallen, die alle voorbeelden van orgaantuberculose zijn, geen beïnvloeding van het tuberculeuse proces door de bloedziekte. (J a c o b en D o u a d y, J a q u e l i n en A l l a n i c).

Hiermee zijn de gegevens, die de literatuur oplevert over aplastische anaemie en agranulocytose in combinatie met tuberculose, uitgeput. Verreweg het grootste aantal van deze gevallen behoort dus thuis in de rubriek van tuberculeuse sepsis. Als we dus aan agranulocytose en panmyelophthise een ongunstigen invloed op tuberculose toekennen, dan moeten we hier in elk geval een uitzondering maken voor orgaantuberculose. Vooral met het oog op de myeloïde reactie wil ik een oogenblik nader ingaan op het ziektebeeld van de aplastische anaemie, ook wel genaamd a-regeneratorische anaemie, aleukie of panmyelophthisis. E h r l i c h, die den naam a-regeneratorische anaemie invoerde, veronderstelde, dat bij deze ziekte steeds een hypoplastisch of aplastisch beenmerg wordt gevonden. Dit laatste komt vooral in den naam panmyelophthisis tot uitdrukking. Clinisch is het een weinig scherp omschreven ziektebeeld, dat min of meer gekenmerkt wordt door een a-reactief bloedbeeld, waarbij soms de anaemie, soms de leucopenie en thrombopenie meer op den voorgrond treden. Reeds aan N a e g e l i was het opgevallen, dat bij dergelijke toestanden vooral in de korte pijpbeenderen soms nog levendige regeneratie wordt gevonden. De naam aplastische of a-regeneratorische anaemie is in dergelijke gevallen eigenlijk dus niet juist, aangezien deze op een verkeerde voorstelling berust. N a e g e l i spreekt daarom liever van panmyelopathie. Vooral door de invoering van de sternale punctie heeft men geleerd, dat in lang niet alle gevallen, waarbij een aplastisch peripheer bloedbeeld wordt gevonden, een verminderd celgehalte van het beenmerg

wordt aangetroffen, integendeel, het blijkt zelfs dikwijls hyperplastisch merg te zijn. Er is dan dus een incongruentie tusschen het beeld van het merg en dat van het periphere bloedbeeld.

Men heeft meer en meer ingezien, dat ook de graad van rijpheid der beenmergcellen van grooten invloed is op het periphere bloedbeeld. Volgens R o h r ontstaat er, wanneer bij normaal of zelfs bij vermeerderd aantal cellen van het beenmerg de karyokinese of de rijping van de cellen gestoord is, een latente of manifeste insufficiëntie, al naar gelang de verrichtingen die van het beenmerg worden verlangd. Aan deze mogelijkheid, welke bij talrijke bloedziekten voorkomt, wordt volgens hem van klinische en pathologisch-anatomische zijde lang niet genoeg aandacht besteed „mit Namen wie aplastischer Anämie und Panmyelophthise werden allerdings gewisse pathologisch-anatomische Markzustände vorausgesetzt, die, wie immer wieder beobachtet werden kann, mitunter gar nicht vorhanden sind." In deze benaming komt alleen het quantitatieve mergbeeld tot uitdrukking, maar wordt er niets gezegd over soort en rijpingsgraad van de beenmergcellen. Op deze schijnbare incongruentie tusschen beenmergbeeld en periphere bloedbeeld hebben vele onderzoekers, onder anderen H e n s c h e n, J e s l e r en G e r l a c h gewezen. Toch hebben de namen aplastische anaemie en panmyelophthise burgerrecht verkregen, ook al omdat een betere uitdrukking tot dusver niet gevonden is. Panmyelopathie (N a e g e l i) is een te algemeene naam, die hoogstens in aanmerking komt, wanneer men niet georiënteerd is over den toestand van het beenmerg. Verschijnselen van beenmerginsufficiëntie kunnen zich dus ontwikkelen :

1e. bij verdwijning van bloedvormend weefsel, waaronder men dus vroeger panmyelophthisis verstond ;

2e. bij stoornissen van karyokinese of rijping van het beenmerg. R o h r heeft hierbij de volgende mergbeelden gevonden :

a. beenmergaplasie, met overwegen van vetmerg en relatief weinig celmerg ;

b. beenmerghyperplasie, door vermeerdering van onrijpe myelocyten en soms erythroblasten ;

c. beenmerghyperplasie, door vermeerdering van reticulumcellen, vooral van lymphoïde vormen en van echte lymphocyten, gecombineerd met verdwijning van het eigenlijke myeloïde weefsel ;

d. mergfibrose, bij chronische ontstekingsstoestanden, welke volgens R o h r vooral zou voorkomen bij lues en polyarthritis.

R h o a d s en M i l l e r geven ongeveer dezelfde indeeling en voegen er nog een groep aan toe, waarbij in het beenmerg sterke vermeerdering van megakaryocyten wordt waargenomen. In plaats van merghyperplasie door vermeerdering van reticulumcellen, spreken zij van merghyperplasie door vermeerdering van ondifferentieerbare, zoogenaamde „primitive cells"

(Sabin). Hieronder verstaan zij jeugdige cellen met haemocytoblastische eigenschappen. Soms ontstaat er gelijkenis met leucaemisch beenmerg. Rohr meent deze cellen echter als reticulumcellen te moeten opvatten.

Alle genoemde onderzoekers zijn het er over eens, dat er beelden kunnen ontstaan, die moeilijk, of in het geheel niet, van leucaemie zijn te onderscheiden. Vooral bij acute rijpingsstoornissen van het beenmerg zien we bovendien soms een voorbijgaande myeloide reactie in het periphere bloed, die volgens Rohr dan het gevolg is van extra-medullaire „Ersatzmyelopoëse”. De differentiatie met acute leucaemie kan dan wel zeer moeilijk worden. Rohr legt tevens den nadruk op het voorkomen van latente beenmerg-insufficiëntie. Het organisme past zich aan dezen toestand aan, totdat plotseeling een bijkomende infectie de catastrofe veroorzaakt. Aan dergelijke gevallen zijn volgens hem hoofdzakelijk de bewijsgronden ontleend door hen, die een infectieus septische genese van acute leucaemie aannemen. Dit is des te meer aannemelijk, daar men vroeger zulke zeer sterke myeloide reacties bij acute aleukieën nog niet kende.

Met behulp van deze gegevens zijn ook vele gevallen van tuberculeuse sepsis, gecombineerd met aplastisch anaemisch bloedbeeld, beter te begripen. In het tweede door mij beschreven geval (bladz. 64) werd een celrijk beenmerg gevonden, gecombineerd met een bloedbeeld, dat alle kenmerken toonde van aplastische anaemie. In het door sternale punctie verkregen beenmerg vond men vooral een toeneming van de onrijpe elementen der granulocytenreeks; deze toeneming van myeloblasten deed den clinicus zelfs denken aan myelose. Hier hebben we kennelijk zoo'n geval van aplastische anaemie, of beter van beenmerginsufficiëntie, veroorzaakt door een rijpingsstoornis van de beenmergelementen. In het periphere bloedbeeld kwam het hier niet tot een myeloide reactie. Dit was wel het geval bij de bovenvermelde waarneming van Derman en Lifschitz (zie bladz. 131). Deze onderzoekers spreken van een atypische aplastische anaemie wegens het groote aantal onrijpe myeloide elementen in het bloed. De klinische diagnose luidde hier: leukanaemie, een begrip dat Leube vroeger heeft ingevoerd toen deze myeloide reacties bij aplastische anaemie nog niet bekend waren.

In het geval van Müller bestond klinisch een aplastisch anaemisch bloedbeeld, te zamen met een geringe linksverschuiving van het witte bloedbeeld. Daar er bij pathologisch-anatomisch onderzoek een celrijk beenmerg werd gevonden, meent Müller dat er hier geen sprake is van een beenmerginsufficiëntie, maar veeleer van een vermeerderden celondergang in het periphere bloed. Een celrijk beenmerg behoeft dus in het geheel niet te pleiten tegen de diagnose „aplastische anaemie”.

Ook vele van de bovengenoemde gevallen van myeloide reactie (bladz. 120—125) bij tuberculose moeten wel thuis behooren in de rubriek aplastische

anaemie, waarbij zich dan, wellicht onder invloed van de tuberculeuse infectie, een myeloïde reactie heeft ontwikkeld.

Er is tegenwoordig een strooming, die in het geheel geen principiëel verschil meer wil maken tusschen acute leucaemie, agranulocytose en pancytopenie en dus de acute leucaemie niet meer als afzonderlijke ziekte wil beschouwen. De belangrijkste voorstander van deze meening is Hennig, die als volgt redeneert: In normaal beenmerg vindt men een wetmatige verdeling van de verschillende ontwikkelingsstadia der granulocyten. Het gros der elementen wordt niet gevormd door de jongere, maar door de oudere vormen van leucocyten. Het percentage der myeloblasten bedraagt slechts 1—3 %, terwijl myelocyten en promyelocyten er in iets grootere hoeveelheid in voorkomen, maar de metamyelocyten, staafkernigen en gelobdkernigen beheerschen het beeld. Indien men nu bij de cellen deeling en rijping als twee verschillende functies onderscheidt, dan zullen celtypen, die men slechts in kleinen getale aantreft, gekenmerkt zijn door een sterke rijping, en omgekeerd celtypen, die men veel tegenkomt, vooral door een sterkere deeliniging. De myeloblasten zullen vooral rijpen tot promyelocyten en myelocyten, de metamyelocyten toonen de sterkste neiging tot deeling, terwijl de staaf- en segmentkernigen weer hoofdzakelijk rijpen en in de bloedbaan uitzwermen. Ontstaat er nu in het organisme een vermeerderde behoefte aan leucocyten, dan zien we een sterkere deeling van de myelocyten. Deze celgroep overheerscht dan in het beenmerg. Wordt de behoefte nog grooter, dan komt er hoofdzakelijk een sterke deeling van de promyelocyten tot stand, terwijl de neiging tot rijping verloren gaat, zooals men dat vindt in het zoogenaamde promyelocytenmerg van Schilling bij zware infectieziekten, bijvoorbeeld bij typhus en pneumococcensepsis. De myeloblasten doen tot dusver nog niet mee, hun aantal is nog niet vermeerderd; gaan we echter nog een stadium verder, dan ontstaat de zwaarste en ernstigste vorm van beenmergreactie, waarbij de neiging tot rijping van de myeloblasten verloren gaat en tegelijkertijd de deeling van deze cellen sterk toeneemt. Er ontstaat dan het beeld van zuiver myeloblastisch beenmerg, waarbij het vetweefsel verdwijnt en tenslotte ook de erythropoëse en thrombopoëse door deze woekering van myeloblasten wordt gestoord. Of er veel of weinig myeloblasten in de circulatie komen is voor het organisme van geen belang. Deze cellen kunnen de functie van de rijpe leucocyten toch niet overnemen. Clinisch ontstaat dan het beeld van het zoogenaamde „granulocytendefect”.

Principiëel is dit dus volgens Hennig een reversibele toestand, zoodat men moet aannemen, dat acute leucaemie in beginsel een geneeslijke ziekte is. Voor het ontstaan van deze myeloblastische degeneratie van het beenmerg neemt Hennig nu in de eerste plaats een individueele praedispositie aan. We vinden dit bij een acute phase van een chronische leucaemie en verder bij vele infectieziekten: bijvoorbeeld diphtherie (Fränkel en

Ulrich), polyarthritis (Rizzo), meningococcensepsis (Henning). Ook tuberculose kan er volgens Henning de oorzaak van zijn. Hij noemt hier de gevallen van Eckel, Hemmerling en Schleussing, Gudzent en Fuchtnet.

Tenslotte is er verband tusschen het myeloblastische beenmerg eenerzijds en agranulocytose en panmyelophthise anderzijds. Bij acute leucaemie wordt de dood veroorzaakt door „agranulocytose”, dus door een tekort aan rijpe granulocyten. Bij agranulocytose zijn woekeringen van myeloblasten in het beenmerg beschreven, onder anderen door Henning, Oppikofer, Norderson, Fitz-Hugh. Opgemerkt dient te worden, dat Rohr bij dergelijke gevallen niet spreekt van vermeerdering van myeloblasten, maar van een toeneming van reticulomcellen. Hieruit is vermoedelijk het verschil in de zienswijze van Rohr en Henning te verklaren. Van het klassieke beeld van agranulocytose van Schultz vindt men volgens Henning alle overgangen naar panmyelophthise. Vooral de resultaten van de beenmergpunctie schijnen de vroeger vaak tegenstrijdige feiten aldus te kunnen verklaren, dat men waarschijnlijk bij deze tegenstellingen verschillende fasen van één en dezelfde ziekte heeft getroffen. De moeilijkheid ligt hierin, dat de zieken tengevolge van intercurrente invloeden in verschillende stadia overlijden.

Henning stelt de volgende hypothese op: het oorspronkelijk „leege” merg herstelt zich al of niet. In het eerste geval volgt er een overmatige reactie, waarbij celrijk beenmerg ontstaat en eventueel een leucaemoid bloedbeeld. Hieraan kan zich dan een sterke vermeerdering aansluiten — deeling en verminderde rijping — van één leucocytenstadium, dat dan voert tot myelocytair, promyelocytair of myeloblastisch beenmerg. Hoe ernstiger de noxe, des te sterker de rijpingsstilstand van de jongere elementen. Daarom is myeloblastisch beenmerg infauster dan een myelocytair beenmerg.

Ook Siegmund beschouwt agranulocytose, panmyelophthise en acute leucaemie als verschillende fasen van één en hetzelfde ziekteproces en ziet de gevallen van tuberculeuse sepsis, waarbij we dus deze door één en dezelfde noxe veroorzaakte processen als het ware in bonte mengeling dooreen zien, als een steun voor deze opvatting. Dat de tuberculeuse sepsis inderdaad hooge eischen aan het haemopoëtische weefsel stelt, is ons duidelijk geworden bij de gevallen van chronische leucaemie, die onder invloed van sepsis tuberculosa acutissima in „genezing” overgingen.

Voor de aanhangers van deze opvatting heeft de bovengegeven uiteenzetting, over de differentiatie tusschen echte acute leucaemie en myeloïde reactie, geen zin. Allermintst voel ik mij gerechtigd te beslissen, welk van deze beide standpunten juist is. Mijn bedoeling is hoofdzakeijk geweest om aan te toonen, dat de areactieve vorm van tuberculose, zooals we die in de gevallen van tuberculeuse sepsis gecombineerd met bloedafwijkingen zijn

tegegekomen, berust op onvoldoende functie van het beenmerg en dat de bloedafwijkingen niet in de eerste plaats ontstaan door toedoen van het tuberculeuse proces.

Aanvaarden we de theorie van H e n n i n g, dan kunnen we een individuele praedispositie van het beenmerg aannemen, welke oorzaak is, zoowel van het abnormale beloop van de tuberculose als van de sterke bloedafwijkingen, die hierdoor zijn ontstaan.

Volgen we de andere theorie, dan kunnen we veronderstellen, dat tuberculeuse sepsis ontstaat op den bodem van acute leucaemie, agranulocytose of panmyelophthise, waarbij dan de tuberculose op haar beurt weer de reeds bestaande bloedziekte kan beïnvloeden, zoodat bijvoorbeeld daling van het aantal leucocyten tot stand komt bij acute leucaemie, of myeloïde reactie bij panmyelophthise.

Vervolgens wil ik in het kort een voorbeeld noemen van een eigen geval van tuberculose, gecombineerd met moeilijk classificeerbare bloedafwijkingen, waarbij we ook weer op grond van het afwijkend gedrag van de tuberculose moeten aannemen, dat deze ziekte zich op den bodem van een beenmerg-insufficiëntie heeft ontwikkeld.

Geval V (S 6100).

Het betreft een 61-jarige vrouw, die al 3 jaren klachten van vermoeidheid had en in dien tijd sterk vermagerd was. Bij klinisch onderzoek van deze zeer zieke vrouw werden polyneuritis en opvallende afwijkingen van het *bloedbeeld* gevonden. (Zie bijgaand overzicht). Sterke anaemie met iets wisselende kleurindex, matige leucopenie met geringe linksverschuiving en een iets verlaagd thrombocytengetal. In het maagsap was geen vrij zoutzuur en ook de totale aciditeit was laag. In het sternale punctaat werd zeer actief beenmerg aangetroffen, aanvankelijk met een toeneming van de jeugdige myeloïde elementen, zoodat aan een aleucaemische myelose gedacht werd; later was er meer toeneming van de erythroblasten. In een tijdens dit stadium gemaakte histologische coupe van het sternale punctaat treft het zeer celrijke actieve beenmerg met verscheidene kerndeelingsfiguren (fig. 19). Op de anaemie gerichte therapie — ijzer praeparaten, vitaminen, leverinjecties en vele bloedtransfusies — boekte geen enkel succes. Ook de polyneuritis was niet te beïnvloeden. Patiënte hield gedurende de vijf maanden der klinische observatie steeds subfebriele temperaturen, terwijl de milt even palpabel was, zoodat er aan een septisch proces gedacht werd. De bloedcultures bleven echter bij herhaling negatief.

Overzicht van de bloedveranderingen van geval V.

	Hb.	E.	K.I.	L.	Eo.	M.	Stk.	Segm.	Ly.	Mon.	Thromb.
I	58 %	2,9 mill.	1	10800	3	1	5	56	29	9	180.000
II	68 %	2,9 mill.	1,2	3000	1	—	1	36	53	9	170.000
III	61 %	3 mill.	1	2300	—	—	5	41	45	8	200.000
IV	57 %	2,7 mill.	1	3600	—	—	3	50	35	12	—
V	36 %	2 mill.	0,9	4900	—	—	3	65	27	5	160.000
VI	25 %	1.5 mill.	0,8	5600	—	1	5	64	24	6	90.000
poikilocytose. anisocytose. 4-50 $\frac{0}{100}$ reticuloc. normoblasten.											

Sternale punctaat.

Celrijk actief merg.

Sterke toeneming van de erythroblasten.

De clinicus waagde het niet een diagnose te stellen en liet een halslymphklier pathologisch-anatomisch onderzoeken. Daarin zagen we bij microscopisch onderzoek een weinig homogene necrose, die onscherp begrensd en niet omgeven was door tuberculeus granulatiweefsel (fig. 20). Voor alle zekerheid en tevens wegens de gelijkenis met een juist door ons waargenomen geval van sepsis tuberculosa acutissima werd kleuring volgens Ziehl—Neelsen verricht, waarbij tot onze verrassing enkele tuberkelbaccillen werden aangetroffen. Ook in de kliniek werden ongeveer ter zelfder tijd in het sputum tuberkelbacillen gevonden.

In het verdere verloop ontstonden ongeveer 1½ maand ante mortem verschijnselen van exsudatieve pleuritis. Ook ontwikkelde zich nog iritis, welke echter vrij spoedig weer beterde. Onder steeds toenemende anaemie en cachexie succombeerde patiënte.

Obductie : De belangrijkste afwijkingen, welke bij de obductie gevonden werden, zijn de volgende : algemeene, sterk verkazende tuberculose van de cervicale, thoracale en retroperitoneale klieren en van de klieren om het pancreas en in den leverhilus. De klieren waren tot pruimgroot, voelden vast aan en waren grijsgeel van kleur op doorsnede. Retroperitoneaal werden verder verscheidene donkerrood gekleurde kliertjes aangetroffen met geel gekleurde haardjes ter grootte van luciferskoppen. In lever en milt vonden we geel-wit gekleurde, tot halve erwtgroote haarden (fig. 21 en 22). Er was verder adhaesive pleuritis, terwijl in de longen, vooral onder de pleura, vele miliaire tuberkels zichtbaar waren. In de nieren werd eveneens een enkele miliaire tuberkel gezien.

Bij microscopisch onderzoek vonden we een sterk exsudatief proces : gedeeltelijk verkaasde, gedeeltelijk necrotische korrelige massa's, waarin de oorspronkelijke structuur soms nog vrij goed te herkennen was (fig. 23 en 24). In de omgeving zagen we nu eens zoo goed als geen reactie, dan weer enkele epitheloidecellen en reuscellen van Langhans. In enkele verkaasde longhaardjes werd kalk aangetroffen. Ook in het celrijke, actieve beenmerg werden tuberkels gevonden. Enkele para-aortale klieren toonden myeloide metaplasie.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat er hier sprake is van een gegeneraliseerd tuberculeus proces, dat zijn belangrijkste localisaties heeft in klieren, milt en lever. Het aantal aangetaste klieren is opvallend groot en treft des te meer, daar zoo'n uitgebreide verkazende kliertuberculose bij oudere menschen geen alledaagsche vondst is. Ook treft de bijzondere grootte der tuberculeuse haarden in lever en milt.

De diagnose subacute miliaire tuberculose is gerechtvaardigd, als we aan den maandenlangen duur van het ziekteproces en aan de grootte van

de haarden in lever en milt denken. Het histologische beeld van de haarden is met deze diagnose echter in het geheel niet in overeenstemming en pleit veel meer voor een acuut proces. Het a-reactieve, sterk tot necrose neigende karakter kwam vooral duidelijk tot uiting in de tijdens het leven geëxstirpeerde en histologisch onderzochte lymphklier, maar ook postmortaal waren er aan de randen van de vaak korrelige, necrotische haarden slechts enkele epithe-loidecellen en reuscellen van L a n g h a n s te vinden. Dezelfde macroscopische en microscopische eigenaardigheden hebben we in de tot dusver besproken voorbeelden van bloedziekte en tuberculose reeds meermalen ontmoet. In de literatuur wordt deze vorm van tuberculose dikwijls ingedeeld bij de „atypische tuberculose”. E s s e r heeft als een der eersten gewezen op de systematiserende uitbreiding van dezen vorm van tuberculose. De voorliefde tot localisatie in lymphklieren, milt, lever en beenmerg was voor H a r b i t z aanleiding om hier het begrip atypische tuberculose van de reticulo-endotheliale organen in te voeren. R e i n w e i n en R ö s i n g spreken, gelijk reeds op blz. 129 is aangeduid, in dit verband van een tuberculeus hepatolienaal complex. Oudere indeelingen gewaagden nog weer van glandulo-lienale, glandulo-lieno-medullaire, glandulo-lieno-medullair-hepatische en glandulo-lieno-hepatische typen. De jongste publicatie over dezen vorm van tuberculose is afkomstig van L e i t n e r (1940). Hij onderscheidt 2 vormen van gegeneraliseerde tuberculeuse systeemaandoeningen :

1e de ziekte van B e s n i e r-B o e c k-S c h a u m a n n, waarvoor hij den naam „chronische, infectieuze (tuberculeuse) epitheloidecellige reticulo-endotheliose” of kortweg „epitheloidecellige reticulo-endotheliose” voorstelt ;

2e gegeneraliseerde, verkazende tuberculose van het lymphatische en haemopoëtische systeem.

Wat betreft de localisatie hebben deze beide typen dus vaak overeenkomsten. Er zijn echter overigens groote verschillen. De epitheloidecellige reticulo-endotheliose is histologisch gekenmerkt door hyperplasie en woekering van epitheloide cellen en het ontbreken van verkazing. Bij den onder 2 ingedeelden vorm staat de verkazing op den voorgrond en is in tegenstelling met de ziekte van B e s n i e r-B o e c k de prognose infaust.

De groote frequentie, waarin bij dergelijke gevallen veranderingen in het bloedbeeld worden aangetroffen, zou aanleiding kunnen zijn tot de veronderstelling, dat we hier te doen hebben met een eigenaardigen vorm van bloedziekte, veroorzaakt door een tuberculeus proces, dat vooral de haemopoëtische organen heeft aangetast. R e i n w e i n en R ö s i n g meenen dan ook, dat het vaak B a n t i-achtige syndroom met leucopenie en anaemie bij dergelijke gevallen ontstaat door de localisatie van het tuberculeuse proces in de milt. Men kan hierbij denken aan een verhoogde remmende werking van de milt op het beenmerg. Ook L e i t n e r is een voorstander van deze opvatting. Hij beschrijft 7 ziektegevallen waarbij een verkazende tuberculose

van lymphklieren, milt en lever op den voorgrond stond. In 4 gevallen werden opvallende afwijkingen in het bloedbeeld gevonden, zoowel anaemische en aplastische als leucaemische reacties. Deze verschillende soorten van bloedafwijkingen zijn nu volgens *Leitner* te verklaren uit veranderingen in de functie van de milt. Een splenogene beenmergremming kon kortgeleden door *Bock* en *Frensel* experimenteel vervolgd worden. *Engelbreth-Holm* heeft bij 4 gevallen van tuberculeuse splenomegalie op de beenmergremmende werking gewezen. *Mielke* vond (geciteerd naar *Leitner*) bij milttuberculose een leucopenie, terwijl volgens *Stahel* zelfs het bloedbeeld bij miliaire tuberculose door splenogene factoren beïnvloed wordt. Deze waarnemingen zijn voor *Leitner* aanleiding om ook bij de bovengenoemde hypo- en aplastische beenmergreacties, naast directe, toxische beschadiging van het beenmerg, een splenogene beenmergremming aan te nemen, ontstaan door hyperfunctie van de tuberculeus aangetaste milt. Moeilijker schijnt de verklaring van de leucaemoïde reacties te zijn, waarvoor *Leitner* eveneens veronderstelt dat de milt een belangrijke rol speelt. Er moet hier door vernietiging van groote gedeelten van de milt een toestand ontstaan zijn, die als een ontremming van het beenmerg tengevolge van hypofunctie van de milt kan worden opgevat.

Ongetwijfeld heeft deze opvatting iets aantrekkelijks, vooral voor die gevallen, waarbij er, zooals in mijn eigen zoo juist beschreven geval, moeilijk classificeerbare bloedafwijkingen bestaan. Eigenaardig blijft dan echter, dat we deze bloedveranderingen niet veel vaker zien, terwijl milt, lever en beenmerg bij haematogene uitzaaiingen toch zeer dikwijls tuberculeus zijn aangedaan. Verder is het mijns inziens onbevredigend om bij eenzelfde tuberculeus proces in de milt in het eene geval een hypo-, in het andere geval een hyperfunctie van de milt te veronderstellen. Juist het feit, dat de bloedveranderingen bij al deze gevallen van den meest uiteenloopenden aard zijn, is een belangrijk argument tegen de opvatting, dat de bloedveranderingen door het tuberculeus proces zijn ontstaan. Naar het mij voorkomt is de kennis van de tuberculeuse sepsis in dit verband zeer belangrijk. Immers, deze stelt, zooals ik meen te hebben aangetoond, den meest extremen vorm van deze atypische tuberculose voor. *Leitner* meent nu ook, dat de bloedveranderingen bij sepsis tuberculosa acutissima door splenogene invloeden ontstaan. Uit de voorafgaande bladzijden is echter gebleken, dat in vele gevallen van tuberculeuse sepsis duidelijk kon worden aangetoond, dat de bloedziekte aan het tuberculeus proces vooraf was gegaan.

Zonder een invloed van de tuberculeus aangetaste milt geheel te willen uitschakelen, meen ik dan ook dat we bij al deze gevallen van „atypische tuberculose” te doen hebben met een abnormaal verloopend tuberculeus proces, dat ontstaan is op den bodem van een bloedziekte of een constitutioneele

beenmerginsufficiëntie. Hierbij kan eventueel een secundaire beïnvloeding van het bloedbeeld door de zieke milt een rol spelen.

Tenslotte wil ik in het kort nog een tweetal in de literatuur beschreven gevallen van pernicieuse anaemie en tuberculose vermelden, welke een groote overeenkomst toonen met mijn eigen, zoo juist beschreven geval.

Freeman (1931). Het betreft hier een patiënt, die drie weken vóór opneming ziek is geworden met diarrhee en spierzwakte. Met vond een pernicieus anaemisch bloedbeeld: Hb 45—70%; erythrocyten 3.300.000—2.200.000; leucocyten 5500—2500. Vreemd zijn de koorts en het ontbreken van glossitis. Op levertherapie volgde slechts zeer geringe verbetering van het bloedbeeld. Den laatsten tijd voor den dood had patiënt septische koorts. Bij de *obductie* werd miliairetuberculose gevonden, uitgaande van verkaasde bronchiale klieren. In den rechter longtop een oud tuberculeus litteken. Tuberkels in longen, lever, milt, peritoneum, omentum en mesenterium, atypisch van bouw, op verkazing lijkende necrose met veel zuurvaste bacillen, zonder fibroblasten, lymphocytair reactie en reuscellen. Dit geval wordt door Freeman opgevat als een voorbeeld van pernicieuse anaemie met secundaire tuberculose.

Het tweede geval is afkomstig van Karlmark en Olovson:

Deze 62-jarige man had sinds 1924 maagklachten, vermoedelijk door achylie. Een jaar voor den dood werd anaemie vastgesteld. Ulceraties aan de tong. Leverbehandeling geeft slechts voorbijgaande verbetering. Opneming 8-11-1929. Exitus 14-2-1930. Lever even palpabel. De milt is niet palpabel. Achylie. Megalocytose. Temperatuur voortdurend verhoogd. Enkele uren na een bloedtransfusie exitus.

Bloedbeeld: Hb. 45%; erythrocyten 1.800.000; K.I. 1,25; leucocyten 3800; eosinophielen 0,5; segmentkernigen 66; lymphocyten 27,5; monocyten 6.

Geen effect van de levertherapie. Enkele malen werd ook een K.I. kleiner dan 1 waargenomen.

Obductie: sterk tot necrose neigend ontstekingsproces, dat macroscopisch veel gelijkenis toont met lymphogranuloom, zich later echter ontpopt als een atypische vorm van tuberculose. Haardjes in lever, milt, longen en cervicale, mediastinale en mesenteriale klieren. Dertiental zweren in coecum en colon. Milt weegt 400 gram. Histologie van deze haardjes: necrotisch granulatiweefsel, min of meer van het omgevende weefsel afgescheiden door een lymphocytenzoom. Zeer weinig reuscellen. Enkele reuscellen van het type Sternberg. Geen reuscellen van Langhans. Enkele leucocyten en eosinophielen.

Een met dit materiaal geënte cavia toont na enkele weken duidelijk tuberculose.

De schrijvers nemen aan, dat de patiënt een versche tuberculeuse infectie kreeg en dat deze de oorzaak is voor het uitblijven van het effect der levertherapie. Zij veronderstellen in dit geval een echte pernicieuse anaemie en wel op de volgende gronden: vrij sterke haemosiderose van lever en milt, actief rood beenmerg, atrophisch maagslijmvlies en atrophische tongpapillen.

De bloedafwijkingen bij deze beide gevallen toonen gelijkenis met die bij het door mij beschrevene. Wegens den verhoogden kleurindex meenen de betreffende onderzoekers tot pernicieuse anaemie te moeten besluiten. Het zonder effect blijven van de levertherapie blijft echter vreemd. Vooral in het geval van Freeman meenen we deze diagnose te moeten betwijfelen, aangezien hier geen glossitis en slechts matig hyperplastisch beenmerg werd gevonden. In het geval van Karlmark en Olovson vond men zelfs enkele malen een kleurindex kleiner dan 1. Of de diagnose pernicieuse anaemie al of niet juist is, wil ik overigens in het midden laten. Waar het op aankomt, is ook hier weer het feit, dat een op den bodem van een bloedziekte ontstane tuberculeuse infectie een abnormaal beloop neemt.

d. Sepsis tuberculosa acutissima en verband tusschen polycythaemie of pernicieuse anaemie en tuberculose.

De oorzakelijke beteekenis van pernicieuse anaemie en polycythaemie voor het ontstaan van sepsis tuberculosa acutissima is slechts gering, zoodat we hier niet lang bij behoeven stil te staan.

We vinden in de literatuur slechts twee gevallen van polycythaemie gecombineerd met tuberculeuse sepsis beschreven, waarvan er één, namelijk dat van *L e d e r e r*, nog vrij twijfelachtig is. De klinische diagnose polycythaemie kon hier bij pathologisch-anatomisch onderzoek niet bevestigd worden. De sterk vergroote milt en lever, te zamen met een vermeerdering van onrijpe leucocyten in het bloedbeeld (12 % myelocyten), sluiten de mogelijkheid van leucaemie niet uit. Ook hier werd een steeds toenemende leukopenie waargenomen (6600 tot 2840). In ieder geval schijnt echter wel vast te staan, dat de tuberculose hier weer ontstond op den bodem van een bloedziekte.

In het geval van *R e n n e n*, waarbij de diagnose polycythaemie bij het onderzoek na den dood bevestigd kon worden, ontwikkelt zich bij wijze van groote uitzondering te zamen met tuberculeuse sepsis een matige leucocytose (13.400). Ook vinden we een afneming van het aantal leucocyten in het verloop van de ziekte niet aangegeven. Polycythaemie is enkele malen beschreven in combinatie met zoogenaamde „primaire tuberculose” van de milt (*W i d a l* en *R e n d u*, *M o u t a r d-M a r t i n* en *L e f a s*, *E m i l e W e i l* etc.). Het is niet nodig dieper hierop in te gaan, aangezien de oorspronkelijke beteekenis van polycythaemie voor tuberculeuse sepsis slechts gering is. Alleen dit zij nog opgemerkt: vroeger beschouwde men algemeen de tuberculose van de milt als oorzaak voor het ontstaan van de polycythaemie, terwijl men tegenwoordig meer en meer de meening is toegedaan, dat de milttuberculose niets met de aetiologie van de polycythaemie heeft uit te staan en dat het gecombineerd voorkomen van deze twee ziekten slechts toeval is. Ook hier zien we dus blijkbaar weer dat bij een bloedziekte vooral het haemo-poëtische weefsel door een tuberculeuse infectie wordt aangetast.

Twee gevallen van pernicieuse anaemie en tuberculeuse sepsis beschrijft *v o n W y s z*. Het eerste is eigenlijk, wat het klinisch beeld betreft, op één lijn te stellen met de reeds genoemde gevallen van *D e r m a n—L i f s c h i t z* en *F r e e m a n* blz. 131—142. Ook hier deed het bloedbeeld door den verhoogden kleurindex en door het voorkomen van megaloblasten aan pernicieuse anaemie denken, hoewel het niet reageeren op leverinjecties vreemd is. De zeer sterke afneming van het aantal leucocyten (tot 700) en de thrombopenie toonen aan, dat het beenmerg in al zijn systemen zwaar beschadigd is. Misschien hebben we hier met een eindstadium van pernicieuse anaemie te doen. In het tweede geval van pernicieuse anaemie en tuberculeuse sepsis van *v o n W y s z* wisselde het aantal leucocyten van 4300 tot 7400, met een

relatieve afnemning van het aantal granulocyten (29 segmentkernigen, 12 staafkernigen en 57 lymphocyten). Dit is het eenige geval waarbij de diagnose pernicieuse anaemie in alle opzichten zeker was.

Een belangrijken aetiologischen factor voor het ontstaan van tuberculeuse sepsis kunnen we dus evenmin aan echte pernicieuse anaemie als aan polycythaemie toekennen.

e. Gevolgtrekkingen.

Bij het bestudeeren van de in de literatuur beschreven gevallen van bloedziekte en tuberculose bleek, dat sommige zonder meer bij de casuïstiek van de tuberculeuse sepsis ingedeeld hadden kunnen worden.

Voorts werd duidelijk, dat bij een groot aantal van deze gevallen, evenals bij tuberculeuse sepsis, de tuberculose een bijzondere neiging toont tot uitzaaiing in lever, milt en lymphklieren, terwijl de haarden vaak een sterk necrotiseerend karakter toonen en er in de omgeving slechts weinig of geen tuberculeus granulatieweefsel wordt waargenomen. Evenals bij tuberculeuse sepsis vinden we ook bij deze gevallen vaak aangegeven, dat tuberkelbacillen gemakkelijk konden worden aangetoond.

Dat we hier met een bijzonder soort van tuberculeus proces te doen hebben, blijkt uit het volgende:

1e. Niettegenstaande den soms langen duur van het proces toonen de haarden slechts weinig of geen neiging tot genezing, in den vorm van woekeringen van epitheloidecellen of bindweefsel. Dezelfde incongruentie tusschen den duur van de ziekte en den histologischen bouw van de tuberculeuse haarden, vinden we ook bij tuberculeuse sepsis.

2e. In niet één geval werd een tuberculeuse meningitis als doodsoorzaak gevonden, terwijl er toch in verschillende organen haematogene uitzaaiingen bestonden. Een gewone miliaire tuberculose hebben we dus alleen al om deze reden zeker niet voor ons.

3e. Het klinische beeld is zeer ongewoon. Dit wordt namelijk volkomen beheerscht door de bloedveranderingen, zoodat er — dit is vooral voor den clinicus van belang — meestal niet gedacht wordt aan tuberculose, maar aan een septische complicatie van een bloedziekte.

Hoewel het a-reactieve karakter van de tuberculeuse haarden meestal niet in alle organen wordt aangetroffen en ook niet zoo duidelijk is als bij tuberculeuse sepsis, meen ik toch dat deze gevallen een soort van overgang naar tuberculeuse sepsis vormen. Sepsis tuberculosa acutissima is dan de meest extreme vorm van deze bijzondere soort van tuberculose.

Het abnormale beloop van dezen vorm van tuberculose vindt mijns inziens zijn verklaring in het feit, dat we hier met een tuberculeuse infectie te doen hebben, welke op den bodem van een bloedziekte ontstaat. Als

bloedziekten komen de meest verschillende aandoeningen in aanmerking, zooals chronische leucaemie, acute leucaemie, agranulocytose, panmyelophthise, beenmerginsufficiëntie in het algemeen en in een zeer klein percentage misschien polycythaemie en pernicieuse anaemie.

Wel moet aangenomen worden, dat een tuberculeuse infectie bij een reeds bestaande beenmerginsufficiëntie op zijn beurt het bloedbeeld belangrijk kan beïnvloeden, zoodat bijvoorbeeld een myeloide reactie bij „panmyelophthise” kan ontstaan.

Deze voorstelling komt waarschijnlijk meer met de werkelijkheid overeen, dan de algemeen gangbare, dat de tuberculose door zijn localisatie in de haemopoëtische organen de veranderingen van het bloedbeeld zou veroorzaken. Mijn opvatting vindt nog meer steun, wanneer men de beteekenis van de leucocyten voor den afweer tegen tuberculose bestudeert. Het volgende hoofdstuk zal hieraan gewijd zijn.

HOOFDSTUK VIII.

Beteekenis van de leucocyten bij tuberculose

In het vorige hoofdstuk hebben we aangetoond, dat a-reactieve tuberculose in een te groot percentage der gevallen te zamen met bloedziekten voorkomt om een toevallig samengaan van deze twee aandoeningen aan te nemen. Aan de bloedziekten moet daarom oorzakelijke beteekenis voor het tot stand komen van dit afwijkende type van tuberculose worden toegekend.

Op het eerste gezicht lijkt het vrij onverklaarbaar, hoe zoo zeer verschillende bloedziekten alle op dezelfde manier een tuberculeuse infectie kunnen beïnvloeden.

Men zou allereerst kunnen veronderstellen, dat zoowel de bloedziekten als de a-reactieve tuberculeuse haarden uitdrukking zijn van een onvoldoend reactievermogen van de mesenchymale weefsels. Von W y s z meent, dat de door de bloedziekte zich ontwikkelende „cachexie” de oorzaak is voor het ontstaan van tuberculose sepsis, of met andere woorden, dat die vormen van cachexie, welke door een aandoening van de bloedbereidende weefsels ontstaan, een bijzondere dispositie scheppen voor het optreden van tuberculeuse sepsis. Hij veronderstelt, dat de tuberkelbacil hierbij als verwekker van tuberculeuse sepsis op één lijn gesteld moet worden met andere septische ziekteverwekkers. Met dergelijke overwegingen komt men niet veel verder. Ook de anaemie, die in vele gevallen van tuberculeuse sepsis wordt aangetroffen, kan men moeilijk verantwoordelijk stellen voor het ontstaan van de a-reactieve haarden. Al wordt sinds R i c h a r d M o r t o n (17de eeuw) een ongunstige invloed van anaemie op tuberculose aangenomen, experimenteel heeft men echter nauwelijks verschil gezien tusschen het beloop van een tuberculeuse infectie bij anaemische en bij normale proefdieren. (Cecilia Shiskin en Roodhouse Gloyne).

M a t i s s e c k drukt zich in dit opzicht veel duidelijker uit. Hij zoekt de oorzaak in een gebrek aan leucocytaire afweerkrachten. Bij chronische leucaemie, acute leucaemie, a-granulocytose en panmyelophthisis hebben we immers te doen met bloedziekten, waarbij een insufficiëntie van het granulopoëtische systeem op den voorgrond staat. Bij pernicieuse anaemie en polycythaemie, waarbij dit niet het geval is, wordt daarentegen, zooals in het vorige hoofdstuk reeds is medegedeeld, veel te zelden a-reactieve tuberculose gevonden om daaraan belangrijke beteekenis bij het tot stand komen van dezen vorm van tuberculose te kunnen toekennen.

Agranulocytose, panmyelophthise en acute leucaemie veroorzaken veelal een sterk verhoogde gevoeligheid voor allerlei microörganismen. Deze bloedziekten kunnen onder het beeld van een acute infectieziekte belopen, waarbij dan foudroyante necrotiseerende ontstekingsprocessen aan de slijmvliezen, maar ook in de inwendige organen, bijzonder opvallen. Ook de gevoeligheid voor infecties bij patiënten lijdende aan chronische leucaemie is aan den clinicus wel bekend. De onrijpe leucocyten zijn schijnbaar in de verdediging tegenover verschillende microörganismen de mindere van de rijpere vormen.

Het is nu de groote verdienste van M a t i s s e c k geweest, dat hij de oorzaak van tuberculeuse sepsis in een onvoldoende leucocytaire afweer heeft gezocht. Daarmede heeft hij een schakel gelegd tusschen de kliniek en de uitkomsten van vooral in den laatsten tijd van Amerikaansche en Japansche zijde uitgevoerde dierproeven betreffende de beteekenis van polynucleaire leucocyten bij tuberculose.

Alvorens op deze experimenten in te gaan, wil ik aandacht schenken aan datgene, wat er bekend is over tuberculeuse exsudatieve processen in de pathologie van den mensch. We hebben in hoofdstuk IV gezien, dat de bestudeering van de eerste reacties van het lichaam op de tuberkelbacil groote moeilijkheden met zich mede brengt, omdat men van dit stadium slechts weinig gegevens in handen kan krijgen. Men is hier grootendeels op het experiment aangewezen. De vroeger heerschende meening, dat de epitheloide cellentuberkel, dus een vorm van productieven aard als eerste reactie van het lichaam moet worden beschouwd, heeft meer en meer plaats gemaakt voor het inzicht, dat tuberculose niet wezenlijk verschilt van andere ontstekingsprocessen, waarbij steeds alteratieve, exsudatieve en productieve processen naast elkaar en door elkaar voorkomen.

Indien dit juist is, dan moet de gedachte in ons opkomen of aan de polynucleaire leucocyt ook bij tuberculose, evenals bij andere infecties, niet een grootere beteekenis moet worden toegekend dan tot dusver is geschied. We kennen toch immers ook leucocytose in het begin van tuberculeuse infecties.

De leucocytaire reactie bij tuberculose is verwaarloosd, juist omdat men langen tijd in de woekering van epitheloidecellen het essentiële heeft gezien. Deze laatste reactie is weliswaar kenmerkend voor tuberculose, maar ook de leucocytaire reactie is, zooals hieronder aangetoond zal worden, zeer belangrijk bij de verdediging van het lichaam tegen de tuberkelbacillen. Exsudatieve processen bij de tuberkelvorming zijn door zeer vele onderzoekers beschreven. In ons land onder andere door D e e l m a n.

H ü b s c h m a n n, die als een der eersten op de analogie van de tuberculose met andere ontstekingen heeft gewezen, heeft vooral ook nadruk gelegd op de belangrijkheid van exsudatieve processen bij tuberculose. Aan de longen is deze exsudatie het beste te bestudeeren. Aan de exsudatie gaat

hyperaemie vooraf. Vooral bij miliaire tuberculose is deze hyperaemie dikwijls duidelijk waar te nemen. Volgens H ü b s c h m a n n zijn ook de haardjes in de longen bij miliaire tuberculose van pneumonisch karakter. Het beste is dit bij acute gevallen te zien. Men vindt in beginstadia een fibrineus-cellige pneumonie. In de weinige gevallen, waarbij men in staat was om een primaire infectie van de longen in een vroeg stadium te bestudeeren, werden dezelfde waarnemingen gedaan. In beginsel vindt men ook dezelfde exsudatieve veranderingen bij tuberculeuse ontstekingen van sereuse vliezen, zooals meningen, pericard, pleura en peritoneum en wel des te duidelijker, naarmate men in de gelegenheid is een vroeg stadium te onderzoeken. De acute ontstekings-exsudatie verschilt wel quantitatief, doch niet kwalitatief van die bij vulgaire ontstekingen. Volgens H ü b s c h m a n n „ist die Hauptsache, dasz wir auch hier in den ersten Stadien, was die zelligen Beimengungen betrifft, nicht etwa die für die Tuberkulose so oft als pathognomisch bezeichneten Lymphocyten vor uns haben, sondern wiederum gelapptkernige und oxydasehaltige Leukozyten."

De positieve oxydasereactie duidt volgens hem een functietoestand van de cellen aan, zooals we die bij acute ontstekingen vinden. Volgens H ü b s c h m a n n kan men zeer zeker ook reeds in een vroeg stadium lymphocyten en andere eenkernige cellen waarnemen. Belangrijk is echter, dat de leucocyten den eersten tijd de overhand hebben. In dergelijke haarden kan men meestal ook gemakkelijk tuberkelbacillen aantoonen.

In parenchymateuse organen zijn deze exsudatieve veranderingen doorgaans niet zoo duidelijk. Men moet er al speciaal op letten om ze te vinden. Indien men — zoo zegt S c h l e u s s i n g — zorgvuldig verschillende stadia van miliaire tuberkels in parenchymateuse organen bestudeert, kan men aan de randen vaak polynucleaire leucocyten waarnemen. Vooral in de in hoofdstuk IV beschreven necrotische haardjes in de lever zag S c h l e u s s i n g dikwijls polynucleaire leucocyten, die in aantal soms de eenkernigen overtreffen. Ook zijn er herhaaldelijk andere exsudatieve processen bij miliaire tuberkels in de parenchymateuse organen beschreven, zooals haemorrhagische exsudatie, fibrineuse exsudatie en oedemateuse doordrenking. De verschillende uitbreiding van deze exsudatieve verschijnselen in parenchymateuse organen, longen en sereuse vliezen ontstaat volgens H ü b s c h m a n n zuiver en alleen door den verschillenden anatomischen bouw. In de longen en aan de oppervlakte van sereuse vliezen treedt nu eenmaal gemakkelijker exsudatie op dan in parenchymateuse organen.

Ook T a k e u c h i is zoowel op grond van zijn hieronder nog uitvoeriger te vermelden uitgebreide experimenten, als ook door de gegevens der pathologie van den mensch, overtuigd van het belang der leucocyten bij tuberculose. Bij productieve tuberculose zag hij in de lever vaak een uitbreiding van cellige infiltraten in het interstitium. In het parenchym van de lever vindt men

talrijke polynucleaire leucocyten en kleine, ronde cellen, vooral in die gevallen waarbij in de longen sterke exsudatieve tuberculeuse processen worden waargenomen. „So ist eine innige Beziehung zwischen dieser allgemeinen leucocytaire Reaktion und dem Fortschreiten der Krankheit bzw. der Bildung neuer Herde sehr wahrscheinlich“. Tuberkelbacillen vindt men volgens hem vooral in die tuberculeuse haarden, waarin zich veel leucocyten verzameld hebben. Dergelijke haarden kunnen het eerste teken van een tuberculeus proces zijn, of wijzen in de richting van een opflikkering.

Takeuchi voert naar aanleiding van deze waarnemingen zelfs het begrip „leucocytaire haard“ bij tuberculose in. Deze leucocytaire haard vormt de eerste verandering bij een tuberculeuse infectie en bestaat bijna uitsluitend uit leucocyten hoewel er ook mononucleaire cellen in voorkomen. Deze leucocytaire reactie bij tuberculose heeft als kenmerkende eigenschap het haardvormige voorkomen en verschilt in dit opzicht van andere exsudatieve veranderingen. Ook de scherpe grens ten opzichte van de omgeving is vaak opvallend. De leucocyten gaan snel te gronde en er ontstaat necrose. Men vindt dikwijls overgangen van den leucocytaire haard naar verkazing. In dergelijke necrotische haarden zijn de fijnere celstructuren dikwijls niet meer duidelijk. Het onderscheid tusschen poly- en mononucleaire cellen wordt dan vaak moeilijk of onmogelijk. Vaak schijnen kernkruiden afkomstig te zijn van mononucleaire cellen, maar volgens dierproeven is waarschijnlijk, dat deze vluchtige cellen van polynucleairen afstammen.

In den zuiver leucocytaire haard vindt men zeer talrijke, gelijkmatig gedissemineerde tuberkelbacillen, welke zich goed laten kleuren en slechts weinig granula vormen. De bacillen zijn, niettegenstaande hun groote aantal, goed van elkaar gescheiden. In verkaasde of in tot necrose neigende haarden vindt men daarentegen geagglutineerde, degeneratief veranderde bacillen, in bundels of kluwens gegroepeerd. Daarnaast vindt men dan zuurvaste granula. De epitheloide cellentuberkels daarentegen bevatten meestal slechts een gering aantal bacillen. Takeuchi stelt zich schematisch de volgende vijf componenten bij tuberculeuse veranderingen voor :

1. leucocytaire reactie ;
2. tuberculeuse necrose (verkazing) ;
3. woekering van epitheloide cellen, lymphocytaire en histiocytaire reactie;
4. granuloomvorming (nieuwvorming van bindweefsel) ;
5. sereuse of fibrineuse exsudatie.

Zelfs bij miliaire tuberculose heeft hij in het centrum van de haardjes vaak een leucocytaire reactie waargenomen.

In hoeverre nu deze leucocytaire reactie bij den afweer van het organisme

tegen de tuberkelbacillen van beteekenis is, is moeilijk op te maken uit de gegevens, die de pathologie van den mensch verschaft.

Moeten we de leucocytaire reactie als een specifiek proces opvatten of zuiver en alleen als een voorbijgaand secundair verschijnsel zonder essentiële beteekenis?

De oudste theorie hierover stamt van Baumgarten (1885). Deze onderzoeker beschouwde de leucocytaire doordrenking van de door enting van tuberculeus materiaal in de voorste oogkamer verkregen tuberkels louter als een secundair verschijnsel. Vele onderzoekers na hem waren dezelfde meening toegedaan.

Schilling spoot caviae intraveneus in met B.C.G. en zag dat zich om de bacterieklonters polynucleaire leucocyten ophoopten. Phagocytose van de bacillen door de leucocyten nam hij niet waar. De opeenhooping van de leucocyten om de bacillenklonters vatte hij op ten deele als gevolg van een mechanisch proces, ten deele echter als chemotaxis. Tenslotte gaan de leucocyten in degeneratie over.

Ook Zeyland en Piasecka-Zeyland zagen, als eerste reactie op het inspuiten van B.C.G. bij proefdieren, een leucocytenzoom om de bacillenklonters ontstaan.

Krause vestigde er in zijn studie over de tuberkelvorming den nadruk op, dat de tuberkel, die zich ontwikkelt uit proliferatie van prae-existente elementen, de reactie van het organisme is op een inspuiting van weinig bacillen. Deze reactie gaat niet gepaard met de normale verschijnselen van ontsteking: een zelfde meening dus als die van Baumgarten. Hij zegt echter duidelijk, dat de polynucleairen bij inspuiting van groote hoeveelheden tuberkelbacillen, op die plaatsen waar veel bacillen zijn gelegen, domineeren. Hij beschouwt deze reactie als een „non specific cellular response to aggregated proteins”.

Sabin, Sugiyama en Kindwall stelden vast, dat niet de leucocyt, maar de monocyt het eerste in actie komt bij de vorming van tuberkels. Zij beschouwden de verhouding tusschen monocyten en lymfocyten in het bloed als een index voor de progressie of regressie van het tuberculeuse proces. Ook Sabin en Doan zagen geen onmiddellijke vermeerdering van polynucleairen in strijkpraeparaatjes van rattenlongen, na intraveneuse injectie van tuberkelbacillen.

Zinsser beschouwt de leucocyt alleen als transportmiddel voor de tuberkelbacil en schrijft aan dezen celvorm geen bacillendoodende werking toe: „it is perfectly plain at the present time that polymorphonuclear phagocytosis has no protective value in tubercle bacillus infection. Indeed the tubercle bacilli are carried by the polynuclears throughout the body and any intracellular destruction, that takes place, is the function of clasmatocytes and giantcells.”

In den laatsten tijd komen er echter steeds meer onderzoekers, die aan den leucocyt wel degelijk een belangrijke functie toekennen bij de verdediging van het lichaam tegen tuberculose. In 1888 en in 1893 al namen Yersin en Borel actieve phagocytose van tuberkelbacillen door polynucleaire leucocyten waar. Ook Maximow beschrijft hetzelfde.

Om de functie van den leucocyt bij de bestrijding van de tuberkelbacillen na te gaan, onderzoekt Borel een proefdier, dadelijk na inspuiting van de bacillen. In alle capillairen en venen van de long was een intense vermeerdering van het aantal leucocyten waar te nemen. Dit was vooral het geval in de buurt van de bacillen. Ook was phagocytose van het grootste aantal der bacillen door leucocyten gemakkelijk waar te nemen.

Woodruff, die de reactie op tuberkelbacillen in intravitale „spreidpraeparaten” van het omentum bestudeerde (zie bladz. 155) uitte zich zeer positief aldus: „an impression which inevitably follows working with omental preparations from several hundred infected guineapigs. is that one must have a very definite respect for the function of the polymorphonuclear leucocyte in the immune processes of tuberculosis.”

Over het algemeen is men het er tegenwoordig over eens, dat als eerste reactie op het inbrengen van tuberkelbacillen prompt de leucocyten in actie komen, niet alleen bij grootere, maar ook bij kleinere doses. Hoe men zich de functie van de leucocyten precies voor moet stellen, is een punt, waarover de meeningen nog verdeeld zijn. Sommigen meenen, dat deze cellen een localisatie van het tuberculeuse proces bevorderen, anderen kennen haar een rechtstreeks doodende of verzwakkende werking op de tuberkelbacillen toe door phagocytose.

Ook in het experiment is de leucocytaire exsudatie, die zich na een injectie met tuberkelbacillen ontwikkelt, het gemakkelijkst te bestudeeren in de longen en aan sereuse vliezen. Het tuberculeuse exsudaat, dat na inoculatie van bacillen in de vrije buikholte ontstaat, is door vele onderzoekers bestudeerd, onder anderen Markl, Krause en Hofer, Manwaring en Bronfenbrenner, Rist, Leon, Kindberg en Rolland en Gardner. Velen vermelden een vroeg verschijnen van granula van Much en het volledig verdwijnen van de zuurvaste bacillen uit het exsudaat binnen 4 tot 5 dagen na de inoculatie. Steeds verdwenen de bacillen bij het gereinoculeerde — dus gesensibiliseerde — dier sneller uit het exsudaat dan bij dieren, die voor het eerst met tuberkelbacillen in aanraking kwamen.

Voor al Gardner heeft zorgvuldige studies gemaakt over het celgehalte van het peritoneale exsudaat na intra-abdominale infectie. Bij normale dieren bestond de reactie gedurende de eerste dertig minuten uit een lichte exsudatie van lymphocyten en eosinophile leucocyten. Binnen een uur kregen de polynucleaire leucocyten echter de overhand, om na 4 uur een maximum te

bereiken van 85 tot 90 %. Vanaf dat oogenblik verminderden de polynucleairen weer in aantal, om na 4 dagen volledig verdwenen te zijn. Gardner beschouwt deze eerste reactie na intra-abdominale injectie van bacillen als een prompt zich ontwikkelende polynucleose van haematogenen oorsprong. Voorts zag hij 15 minuten na inoculatie van tuberkelbacillen in het groote net bij voor het eerst geïnfecteerde dieren een krans van leucocyten. Na 4 tot 5 uur was het hoogtepunt bereikt. Daar de ophooping van de leucocyten zeer vluchtig plaats heeft, gelooft hij niet, dat dit een specifieke reactie is.

Ook Medlar vestigde met nadruk de aandacht op de leucocytaire reactie in het beginstadium. Hij beschrijft zelfs tuberculeuse abscesvorming. Volgens hem hebben de leucocyten de belangrijkste beteekenis bij het eerste ontstaan van de tuberkel. De lymphocyten overwegen, wanneer het tuberculeuse proces in genezing overgaat.

Sherwood bestudeerde eveneens de reacties, die na injectie van tuberkelbacillen in de buikholte van proefdieren ontstaan. Doel van deze experimenten was om uit te maken of de leucocyt als transportmiddel van de tuberkelbacil moet worden beschouwd, of dat de leucocytaire reactie een middel van het organisme is om de tuberkelbacillen onschadelijk te maken. Hij kwam tot de volgende conclusies :

1. De veranderingen van het celgehalte van het peritoneale exsudaat van caviae, welke met tuberkelbacillen in de buikholte zijn geïnfecteerd, beloopt volgens een bepaald schema :

- a. bij niet allergische dieren : polynucleose-monocytose-variabele lymphocytose, te zamen met een blijvende, maar wisselende monocytose.

- b. bij allergische dieren: polynucleose-monocytose vergezeld van lymphocytose, terwijl tenslotte de monocytose overschaduwde wordt door de lymphocytose.

2. Bij allergische dieren is er gedurende de twee eerste uren na de injectie een sterkere phagocytose van betrekkelijk a-virulente tuberkelbacillen door polynucleaire leucocyten dan bij de niet-allergische dieren.

3. Phagocytose van betrekkelijk avirulente bacillen door de polynucleairen van het exsudaat in de buikholte kan leiden tot een verlies van levensvatbaarheid der bacillen.

4. Phagocytose van de bacillen door monocyten ontstaat bij de niet-allergische dieren vroeger dan bij de allergische. Het belangrijkste is wel, dat door deze proeven werd aangetoond, dat phagocytose door polynucleaire leucocyten als verdedigingsreactie van het organisme kan worden opgevat.

Risten Rolland en Kindberg spotten 12 caviae in met het tuberculeuse exsudaat uit de buikholte van gesensibiliseerde dieren. Bij 7 van de 12 caviae kon hiermee geen tuberculose worden opgewekt. Ook dit pleit er voor dat de tuberkelbacillen blijkbaar door het exsudaat worden verzwakt.

Patterson die reeds in 1917 dergelijke onderzoekingen over tuber-

culeuse exsudaten van de pleuraholten heeft verricht, kwam tot eenigszins andere resultaten. Wel nam hij als eerste reactie op het inbrengen van tuberkelbacillen een sterke exsudatie van polynucleaire leucocyten waar en ook phagocytose van de tuberkelbacillen, maar een duidelijke verzwakkende werking op de bacillen zag hij niet. In het begin bevat het pleuraexsudaat bijna uitsluitend polynucleaire leucocyten, later verschijnen er macrophagen en verdwijnen de leucocyten. Na enkele uren zijn er geen tuberkelbacillen meer aan te toonen, maar toch kon er bij andere proefdieren tuberculose mee worden opgewekt. P a t t e r s o n geloofde dan ook niet, dat de virulentie van de bacillen wordt verminderd, maar hij veronderstelt, dat het ontstaan van exsudaat en van phagocytose van de bacillen door polynucleaire leucocyten een actie van het organisme is om het proces te localiseeren. Hij zag namelijk, dat deze exsudatie vooral voorkomt bij gesensibiliseerde dieren en gering is of ontbreekt bij maagdelijke dieren, terwijl de gesensibiliseerde dieren gemiddeld langer leven dan de maagdelijke, welke spoedig aan een acute gedissemineerde tuberculose ten gronde gaan. De reactie van het gesensibiliseerde dier heeft dus, volgens hem, het doel om de bacillen te localiseeren, zoodat de verspreiding van de bacillen langzamer plaats vindt. Bij de niet gesensibiliseerde dieren ontbreekt dit verdedigingsmechanisme en de opneming en verspreiding van de bacillen gaat snel.

L o n g en V o r w a l d komen ongeveer tot dezelfde conclusie. Uit hun proeven blijkt, dat er belangrijk onderscheid is tusschen verschillende diersoorten. Zij inoculeerden namelijk humane tuberkelbacillen in de cornea van ratten en katten en van tuberculeuse (gesensibiliseerde) en maagdelijke caviae. Katten waren voor dezen stam weinig, ratten meer en caviae zeer gevoelig. Na 6 uur ziet men cellulaire reactie in den limbus; na 24 uur zijn er ophooping van leucocyten op de plaats van de bacillen te zien en wel in groote hoeveelheden bij de gesensibiliseerde caviae, in minder groote hoeveelheden bij de niet-gesensibiliseerde, en in kleinen getale bij de ratten en katten. Na 72 uur is er een abces ontstaan bij de gesensibiliseerde caviae, terwijl bij de andere dieren de ontstekingszone minder uitgebreid is. In alle gevallen bestaat echter verreweg het grootste aantal der cellen uit polynucleairen. Verder is er een duidelijke phagocytose van bacillen door deze leucocyten waar te nemen. Het gevolg hiervan is, dat de bacillen te zamen worden gebracht, zoodat een snelle concentratie van bacillen in een klein gebied tot stand komt. Deze resultaten bevestigen volgens de onderzoekers vroegere proeven, welke aantoonde, dat de beperking van tuberkelbacillen tot een bepaald gebied na een diffuse injectie tot stand wordt gebracht door polynucleaire leucocyten. Dit gebeurt vóór de ontwikkeling van de echte epitheloide cellentuberkels.

Hoe grooter de natuurlijke afweerkrachten zijn, des te grooter is blijkbaar het aantal leucocyten, dat gemobiliseerd wordt. De sterke leucocytaire

reactie bij de gesensibiliseerde tuberculeuze cavia duidt aan, dat de polynucleaire leucocyt bij tuberculose een gesensibiliseerde cel is en dat deze massale reactie als een soort immuniteitsreactie opgevat moet worden.

Deze resultaten zijn dus in overeenstemming met die van P a t t e r s o n, waaruit blijkt, dat de activiteit van de leucocyten opgevat kan worden als een poging van het organisme om het tuberculeuze proces lokaal te houden en dat deze activiteit in sterkere mate voorkomt bij het gesensibiliseerde dan bij het normale dier.

Dat een tuberculeuse reïnfectie een ander beloop neemt dan de eerste infectie, was reeds aan K o c h bekend. Ook R ö m e r zag, dat er somtijds bij laboratoriumdieren na de eerste infectie een verhooging van de resistentie tegen reïnfecties valt waar te nemen. Van T r u d e a u, één der eerste onderzoekers over het beloop van de tuberculeuse reïnfectie, is de volgende uitspraak: „In the protected animals, however, the process, both in the eyes and lungs, gradually becomes retrogressive and heals slowly without any tendency tot spread. In other words, there is in them a reaction, but one that is purely localised; while in the unprotected rabbits the disease steadily progresses and becomes generalized until it destroys the animals life.”

Ook K r a u s e heeft waargenomen, dat de verspreiding van de bacillen bij gesensibiliseerde dieren sterk vertraagd is. „The immune state (that is, the allergic reaction) operates to retard the spread of the bacilli from the portal of entry rather than to inhibit completely their activities or their multiplication.”

Uit de hierboven vermelde experimenten van P a t t e r s o n en L o n g en V o r w a l d moeten we concludeeren, dat de polynucleaire leucocyt bij deze „immuniteitsreactie” een belangrijke rol vervult. De eerste cellulaire reacties in de longen na intraveneuse injectie van tuberkelbacillen bij ratten heeft V o r w a l d bestudeerd. Ook volgens hem bestaat de eerste reactie weer in exsudatie van leucocyten. Dit is van voorbijgaanden aard, maar van een niet te onderschatten beteekenis. De activiteit dezer polynucleaire leucocyten bepaalt namelijk de ligging en de ontwikkeling van de tuberkels. De leucocyten phagocyteeren de tuberkelbacillen in den bloedstroom en stagneeren in kleine opeenhoopingën in de longcapillairen, waar de bloedstroom langzamer is. Op deze wijze worden de ingespoten tuberkelbacillen gelocaliseerd. Na verloop van één uur zitten de longcapillairen stampvol met leucocyten, die om tuberkelbacillen gegroepeerd zijn. Na twee uur zijn de leucocyten in aantal nog vermeerderd, terwijl de tusschenschotten der alveolen door opeenhoopingën van groote mononucleaire cellen verdikt zijn. De phagocytose van bacillen door polynucleairen bereikt haar maximum na 4 uren. Nu begint ook het aantal lymphocyten toe te nemen. Na 6 uur is er een begin van polynucleaire exsudatie in de alveoli. Na 10 tot 14 uur liggen de meeste bacillen in de leucocyten, die dan teekenen van degeneratie gaan

vertoonen. Het merkwaardige is, dat op haar beurt nu de leucocyten met haar gehalte aan gefhagocyteerde bacillen, door mononucleaire cellen gefhagocyteerd worden. Vele van deze cellen bevatten dan wel tot 20 bacillen, die 24 uur later in volgens Ziehl-Neelsen gekleurde praeparaten nog slechts zwak kleurbaar zijn. In dit stadium hebben de groote mononucleaire cellen de overhand; deze hebben bijna alle bacillen gefhagocyteerd. Na een week zijn de bovenbedoelde mononucleaire cellen al gedeeltelijk in epitheloide cellen veranderd. Nog drie weken later heeft de tuberkel reeds zijn kenmerkenden bouw. Ook hier wordt dus de nadruk gelegd op het feit, dat de polynucleaire leucocyt het tuberculeuse proces als het ware plaatselijk beperkt. Verder krijgt men den indruk, dat de phagocytose van de bacillen door de polynucleairen een soort voorbereidende werking voorstelt om de opname en de ondergang van de tuberkelbacillen in de groote mononucleaire cellen gemakkelijker te maken.

Het is hier de plaats onze aandacht thans wat uitvoeriger te wijden aan de belangrijke proeven van Woodruff, die eveneens aantoonde, dat de polynucleaire leucocyten het eerste tot den aanval overgaan en het proces van de tuberkelvorming inleiden. Woodruff maakte „spreidpraeparaten" van het omentum van caviae. Bij voor het eerst geïnfecteerde dieren ziet men enkele uren na de injectie van tuberkelbacillen een acute ontstekingsreactie zich ontwikkelen, waarbij de polynucleaire leucocyten de bacillen gaan phagocyteeren. Elke leucocyt bevat 1 tot 12 tuberkelbacillen. Het kenmerkende is, dat de groote bacillenklonters binnen 24 uur volkomen tot verdwijning worden gebracht. Twee uur na de injectie verschijnen de groote mononucleaire cellen. Na 24 uur zijn vele polynucleairen, die bacillen gefhagocyteerd hebben, op haar beurt door groote mononucleaire cellen opgenomen. Deze bacillen zijn dan in het algemeen slecht kleurbaar en toonen vele granula van Much. Ook rechtstreeksche phagocytose van bacillen door mononucleaire cellen wordt een enkele keer waargenomen; de bacillen schijnen dan beter geconserveerd te zijn, dan wanneer zij eerst door leucocyten zijn opgenomen geweest. Na circa 3 dagen zijn in het perivasculaire vetweefsel van het omentum groote massa's mononucleaire cellen te zien. Volgens Gardner ontstaan deze door proliferatie in situ en brengen tuberkelachtige vormsels om de bloedvaten tot ontwikkeling. In deze gebieden verschijnt dan de eerste verkazing. Nu worden er ook weer tuberkelbacillen zichtbaar, die in hoopjes vlak bij deze tuberkels liggen, of op eenigen afstand er van. Deze tuberkelbacillen groeien, juist zooals op glycerinebouillon, in parallelle rangschikking. Merkwaardig genoeg schijnen ze niet gefhagocyteerd te worden en geen aantrekkingskracht uit te oefenen op welke celsoort dan ook. De bacillen zijn voorts op een bepaalde wijze langs de prae-existente cellen van het omentum gerangschikt. Ze zijn namelijk gelegen aan de uitwendige begrenzing van het protoplasma en liggen blijkbaar meer op dan in het protoplasma. Woodruff

spreekt hier van „vrij groeiende bacillen”. Ze ontstaan pas na een interval van 4 dagen, nemen dan toe tot den 7den dag en verminderen daarna weer snel in aantal. Na den 6den dag toonen deze vrij groeiende bacillen chemotactische invloeden op de polynucleairen. Vanaf dat oogenblik ontwikkelt zich tenminste een sterke invasie van polynucleairen. Na den 8en dag zijn deze bacillen verdwenen. In de plaats hiervan is er een secundaire reeks tuberkels gevormd. De grootere tuberkels liggen op de plaatsen van de oorspronkelijke bacillen, de kleinere op die van de vrij groeiende bacillen. Na 10 tot 14 dagen is het aantal bacillen definitief afgenomen en er ontstaan dan bizarre vormen. In dit stadium is er een sterke phagocytose door mononucleaire cellen waar te nemen.

Doet men dezelfde proef met gesensibiliseerde dieren, dan ziet men dat de klonters geïnoculeerde bacillen veel langer blijven liggen. Om deze klonters hoopen zich nu veel polynucleairen op. Phagocytose door de polynucleairen ziet men echter lang niet in die mate als bij maagdelijke caviae. Ook treedt bij het gesensibiliseerde dier geen vrije groei van bacillen op. Ook bij ratten, die minder gevoelig zijn voor humane bacillen, zag Woodruff geen vrije groei van de tuberkelbacillen.

Of deze wisselende chemotaxis verklaard moet worden door veranderingen van cellen en vochten van het lichaam, dus door een sensibilisatie, of door biochemische veranderingen van de bacillen, durft Woodruff niet uit te maken. Het abrupte verdwijnen van de vrij groeiende bacillen pleit voor de tweede mogelijkheid, evenals het feit, dat de vrij groeiende bacillen al verdwenen zijn enkele dagen vóór het positief worden van de Mantoux-reactie. Het is echter ook mogelijk, dat het verdwijnen van de vrij groeiende bacillen een gevoeliger reactie is dan de tuberculineproef. In elk geval kan men uit deze experimenten weer opmaken, dat de leucocyt bij de tuberculose een zeer belangrijke functie verricht: „Also it is the polymorphonuclear, that we find in the hypersensitive pigs, plastered about the clumps of inoculated bacilli, not phagocytosing them, but preventing the clump from breaking up, helping to localize the bacilli, as Krause and Willis have shown and, we surmise, helping to prevent the free growth which occurs in the normal animal.” Ook Woodruff veronderstelt dus een localisatie van het tuberculeuse proces onder invloed van de actie van de polynucleaire leucocyten. Hij spreekt echter tevens van een rechtstreeksche agressieve werking van de leucocyten op de tuberkelbacillen.

Lurie nam waar, dat destructie van de bacillen begint met gevoeligheid van de huid voor tuberculine en zijn hoogtepunt bereikt bij maximale gevoeligheid. Ook na intraveneuse toediening van B.C.G. zag hij vroegtijdig polynucleaire leucocyten in de haarden verschijnen. Verder bewees Lurie, dat het uiteenvallen van tuberkelbacillen in zuurvast materiaal, onder andere het optreden van granula, een teken van ondergang van tuberkelbacillen is.

Hij maakte van een stukje weefsel een Ziehl-Neelsen praeparaat en tegelijkertijd cultures en constateerde dat er een zeker parallellisme is tusschen het aantal kleurbare bacillen en het aantal colonies, dat men verkrijgt.

Ook in vitro heeft men kunnen aantoonen, dat de tuberkelbacil chemotactische invloeden uitoefent op polynucleaire leucocyten. In dekglaspraeparaten met een emulsie van tuberkelbacillen in een druppel bloed, kon Takeuchi aantoonen, dat de leucocyten zich verzamelden om de tuberkelbacillen. Bij gesensibiliseerde dieren was dit in sterkere mate het geval dan bij normale dieren. „So ist die Vermutung am Platz, dass die Leukozyten der tuberkulösen Tiere eine spezifische Eigenschaft gegenüber den Tuberkelbazillen erhalten.“

Cutcheon en Dixon toonden aan, dat er voor leucocyten geen verschil is tusschen de chemotaxis van tuberkelbacillen en die van pyogene bacteriën. Volgens hen gebeurt waarschijnlijk hetzelfde in vivo, hoewel polynucleairen gewoonlijk niet in zulke groote hoeveelheden worden waargenomen in door tuberkelbacillen veroorzaakte weefselbeschadigingen. Bij alle infecties schijnt het regel te zijn, dat eerst de polynucleairen worden aange trokken en later geheel of gedeeltelijk vervangen door mononucleaire cellen.

Deze chemotaxis zou volgens vele onderzoekers, zooals W art m a n n en I n g r a h a m, D o a n, S a b i n en F o r k n e r evenredig zijn met het gehalte aan proteïnen van de tuberkelbacillen en wel met het tuberculoproteïne en tuberculophosphatide. Ook voor andere microörganismes schijnt de graad van chemotaxis afhankelijk te zijn van het proteïnegehalte.

Hoewel de uitkomsten van de bovenvermelde onderzoekingen niet alle gelijkkluidend zijn en elkaar gedeeltelijk zelfs tegenspreken, worden dus in het algemeen twee belangrijke functies van de leucocyt onderscheiden :

1. Door een prompte leucocytaire reactie bij een tuberculeuse infectie wordt het proces zooveel mogelijk gelocaliseerd en wordt de verspreiding van de bacillen door het lichaam tegengegaan; dit schijnt vooral het geval te zijn bij gesensibiliseerde dieren.

2. Tengevolge van de snelle phagocytose van de bacillen door de polynucleairen, die vele onderzoekers hebben waargenomen, wordt schijnbaar de tuberkelbacil zoo niet gedood, dan toch verzwakt, zoodat de verdere vernietiging door de mononucleaire cellen beter kan plaats vinden.

De tuberkelbacillen kunnen in de leucocyten degeneratieverschijnselen toonen — zooals geringere zuurvastheid, uiteenvallen in granula of zuurvaste korrels (K o l l e, H e t s c h, K a h n en S w e a n y) — die, zooals L u r i e en anderen hebben aangetoond, schijnbaar het gevolg zijn van een soort fermentatieve oplossing: „lysis“ van de tuberkelbacillen. Door de vrijkomende giftige substanties uit de tuberkelbacillen gaan de leucocyten degenereren en deze worden dan op haar beurt gefagocyteerd door mononucleaire cellen.

Nu het duidelijk is geworden, dat de polynucleaire leucocyt ongetwijfeld bij tuberculose een belangrijke functie moet vervullen, rijst de vraag, of door een kunstmatig verwekte insufficiëntie van het granulopoëtische systeem een tuberculeuse infectie ongunstiger verloopt dan normaal.

Om deze vraag te kunnen beantwoorden hebben wij door benzolinjecties bij een konijn een beschadiging van het leucocytaire apparaat teweeg gebracht en vervolgens intraveneus tuberkelbacillen ingespoten. Het tuberculeuse proces bleek hierbij een iets sterkere uitbreiding te hebben gekregen dan men in normale omstandigheden bij konijnen aantreft. Het is echter bij dit ééne geval niet gelukt om op deze manier a-reactieve tuberculeuse afwijkingen te verwekken.

Ook T a k e u c h i heeft dieren, waarbij door toediening van benzol leukopenie veroorzaakt was, met tuberkelbacillen ingespoten. Hij nam waar, dat er geen of slechts kleine leucocytaire haarden ontstonden. Benzol-dieren reageerden met een haemorrhagische of sereuse ontsteking. Dieren, die slechts een geringe of geen leucocytaire reactie toonden, waren zonder weerstand en stierven snel. Voor zoover ik kon nagaan, vermeldt ook T a k e u c h i niet, dat hij necrotische haarden zonder tuberculeus granulatieweefsel heeft waargenomen.

Het bezwaar bij deze proefnemingen is, dat men zoo moeilijk bij proefdieren een met de menselijke pathologie vergelijkbare toestand van beenmerginsufficiëntie kan verwekken.

HOOFDSTUK IX.

Slotbeschouwingen

Uit het voorgaande is genoegzaam gebleken, dat er alle redenen bestaan om aan te nemen, dat een tuberculeuse infectie bij een individu met onvoldoende leucocytaire afweerkrachten in ongunstigen zin wordt beïnvloed. In vele gevallen van tuberculeuse sepsis nu treffen we dezen toestand aan: een tuberculeuse infectie ontstaat op den bodem van een onvoldoende reagerend leucocytaire apparaat. Voor de gevallen van agranulocytose, panmyelophthise en subleucaemische myelose is dit zonder meer duidelijk. Maar ook bij myelosen, waarbij het aantal leucocyten vermeerderd is, mogen we een onvoldoende functie van de leucocyten aannemen. Eén van de belangrijkste functies van de leucocyten bij myelose, met name de phagocytose, schijnt sterk verminderd te zijn. Hertzog heeft — naar Matisseck mededeelt — experimenteel vastgesteld, dat over het algemeen gezegd kan worden, dat de phagocytose van de leucocyten bij verschillende insufficiëntietoestanden van de haemopoëtische organen verminderd is en wel evenredig aan den graad van rijping van de cellen. Bij myelosen waren 92 % van de neutrophiele leucocyten, 40 % van de myelocyten, 10.8 % van de promyelocyten en slechts 0.15 % van de myeloblasten tot phagocyteeren in staat. Deze resultaten zijn, afgezien van onbelangrijke afwijkingen, die volgens Matisseck waarschijnlijk op de methodiek berusten, bevestigd, door Jacobsthal, Huddleson en Munser, Struma en Boerner, Tanabe en Hertzog.

Nogmaals zij er hier op gewezen, dat Matisseck de eerste is geweest, die verband gelegd heeft tusschen het afwijkende type van tuberculose, dat men bij tuberculeuse sepsis waarneemt en een onvoldoende functie van de leucocyten. Hij legt vooral den nadruk op de phagocytose van de bacillen door de leucocyten. Als aan het lichaam één van de belangrijkste mogelijkheden om de ziekteverwekkers te vernietigen ontbreekt, dan kunnen de tuberkelbacillen zich in het weefsel ongehinderd vermeerderen. Dat is blijkbaar de reden dat men in de necrotische haarden zoo talrijke bacillen aantreft. Aan de vermeerdering van de tuberkelbacillen in het weefsel, tengevolge van gebrekkige cellulaire afweer, moet volgens hem de grootste beteekenis worden toegekend. Deze plaatselijke vermeerdering is belangrijker dan een uitstorting van massale hoeveelheden tuberkelbacillen in de bloedbaan.

Het ontbreken van tuberculeus granulatieweefsel meent Matisseck

nu ook te moeten verklaren uit een gebrek aan leucocytaire afweerkrachten. Hij wijst in dit verband op de onderzoeken van T a k e u c h i. Deze spoot tuberkelbacillen in den darmwand van proefdieren en onderzocht vervolgens de mesenteriale lymphklieren op verschillende tijdstippen na het begin dezer infectie. In deze klieren ontstonden epitheloidecellentuberkels, terwijl leucocytaire reactie slechts in geringe mate was waar te nemen. Een bijzonderheid, welke in andere organen veel minder dikwijls werd waargenomen, was een opstapeling van zuurvaste druppeltjes in de reticuloëndotheliale cellen. T a k e u c h i veronderstelt, dat deze afkomstig zijn van de in den primairen haard reeds afgestorven tuberkelbacillen en dat dus de epitheloidecellentuberkels zijn op te vatten als reactie op deze afbraakproducten van de tuberkelbacillen. Hij vond steun voor deze meening in de waarneming, dat er na injectie met gedooide bacillen gemakkelijker epitheloide cellen optreden dan na injectie met levende tuberkelbacillen, terwijl men in het algemeen in epitheloidecellentuberkels slechts met moeite tuberkelbacillen kan vinden. Deze opvatting nu, dat de epitheloide cellen dus als reactie op doode of verzwakte tuberkelbacillen zijn te beschouwen, heeft M a t i s s e c k overgebracht op de tuberculeuse sepsis.

Na de phagocytose worden de tuberkelbacillen tengevolge van fermentatieve processen blijkbaar verzwakt, zooals volgt uit de veranderingen in vorm en kleurbaarheid. De leucocyten worden op haar beurt door uit de tuberkelbacillen vrijkomende toxische stoffen beschadigd. Deze degenereeren dan en worden door groote, mononucleaire cellen gefagocyteerd. Men krijgt den indruk, dat door het gebrek aan leucocyten ook de mononucleaire cellen in mindere mate voorkomen, want in de meeste gevallen worden slechts weinig epitheloide cellen gevonden. Naar analogie met de bovenvermelde waarnemingen van T a k e u c h i kan men de veronderstelling wagen, dat de vorming van epitheloide cellen door de sterk toxische werking van de tuberkelbacillen wordt verhinderd. De epitheloide cellen zijn juist bijzonder talrijk, wanneer de tuberkelbacillen voornamelijk als „vreemde lichamen” werken. Misschien komen er uit de gedegeneerde leucocyten, behalve sloopingsproducten van de tuberkelbacillen, ook stoffen vrij, die een chemotactischen prikkel uitoefenen op mononucleaire cellen. Deze prikkel zou dan dus ontbreken als de functie van de leucocyten onvoldoende is. Een gevolg van de geringe hoeveelheid of zelfs afwezigheid van mononucleaire (epitheloide) cellen is het slechts zelden voorkomen van vezelvorming in de haarden bij sepsis tuberculosa acutissima. Vele onderzoekers verklaren dit verschijnsel door aan te nemen, dat er vanwege het acute beloop van het proces nog geen tijd is geweest voor deze vezelvorming. Uit het feit, dat de ziekte soms vele weken kan duren, volgt echter, dat dit zeker geen bevredigende verklaring is.

Samenvattend kan gezegd worden, dat door gebrek aan leucocyten

misschien ook de vermeerdering van mononucleaire cellen in onvoldoende mate plaats heeft; daar deze cellen zich vermoedelijk gedeeltelijk tot epithe-loide cellen ontwikkelen, wordt hiermede ook het geringe aantal epitheloide cellen en het vrijwel altijd ontbreken van vezelvorming begrijpelijk.

Al deze overwegingen leiden tot een verklaring van de a-reactieve, ne-crotische haarden bij tuberculeuse sepsis. Door het ontbreken van leucocytaire phagocytose kunnen de tuberkelbacillen zeer virulent en toxisch worden, zoo-dat de primaire alteratieve invloed tot volle uitwerking kan komen. Toch is, naar ik meen, het ontbreken van tuberculeus granulatiweefsel niet alleen het gevolg van een tekort aan chemotactische prikkels op de mononucleaire cellen. Het ontstaan van tuberculeus granulatiweefsel is vermoedelijk ook nog wel afhankelijk van andere factoren, die we nog niet kunnen overzien. Want hoe zouden we volgens de hypothese van M a t t i s s e c k de gevallen van tuber-culeuse sepsis moeten verklaren, waarbij in bepaalde organen géén, in andere organen echter wél vorming van tuberculeus granulatiweefsel aangetroffen wordt?

Tot dusver hebben we ons alleen bezig gehouden met een verzwakken-den, tengevolge van phagocytose zich ontwikkelden invloed van de leu-cocyten op de tuberkelbacillen. Maar in het vorige hoofdstuk hebben we nog een belangrijke functie van de leucocyten bij de verdediging tegen de tuberkelbacil leeren kennen. Er zijn namelijk vele experimenten, die er op wijzen, dat het tuberculeuse proces door de activiteit in belangrijke mate gelocaliseerd wordt. De verspreiding van de bacillen in de bloedbaan wordt hierdoor verhinderd. Ook de zeer vroegtijdige uitzaaiing van tuberkelbacillen bij tuberculeuse sepsis kunnen we dus verklaren door een gebrek aan leuco-cytaire afweerkrachten aan te nemen. We kunnen ons zelfs voorstellen, dat bij een individu, waarbij de functie van de leucocyten te kort schiet, de tuberkelbacillen dadelijk na de infectie in de bloedbaan geraken, zoodat er geen verschil in grootte meer valt waar te nemen tusschen den primairen haard en de metastatische haarden. Een dergelijke verklaring zou in aan-merking kunnen komen voor die gevallen van tuberculeuse sepsis, waarbij geen duidelijk punt van uitgang gevonden werd.

Moeilijker is het te begrijpen, waarom in zekeren zin tuberculeuse sepsis en orgaan tuberculose elkaar uitsluiten. Mogelijk dat na sensibilisatie van de functie van de leucocyten minder belangrijk, of althans een andere is, dan bij het eerste contact met tuberkelbacillen. W o o d r u f f constateerde inder-daad, dat bij voor het eerst geïnfecteerde dieren de tuberkelbacillen door de leucocyten gefagocyteerd en onschadelijk gemaakt worden, terwijl daaren-tegen bij het gereïnfecteerde dier de leucocytaire reactie weliswaar sterker was, terwijl de leucocyten zich in een breeden wal om de bacillen groepeerden, zonder echter phagocytose uit te oefenen. M a t t i s s e c k hecht zeer veel belang aan deze waarneming: „Jedenfalls vermittelt es ein Verständnis dafür,

dasz ein vorliegender Knochenmarksschaden nicht für jede Phase, sondern nur bei der ersten Berührung eines Organismus mit den Tuberkelbazillen jene deletäre Verlaufsform bewirkt, die wir Landouzy'sche Krankheit nennen".

Behalve dit moeilijk te verklaren feit is er nog een bijzonderheid van de tuberculeuse sepsis, die door de meeste onderzoekers buiten beschouwing wordt gelaten en wel het feit, dat niet alle organen door de tuberkelbacillen worden aangetast. Waarom zijn bijvoorbeeld de hersenen nooit en de nieren in een groot percentage (50 %) niet aangedaan en waarom zijn juist lever, milt en lymphklieren en misschien ook het beenmerg zoo vaak aangetast? Vooral in de milt is het tuberculeuse proces dikwijls zeer uitgebreid. Von Wysz veronderstelt, dat een tengevolge van een aandoening van het beenmerg in zijn functie gestoorde milt bijzonder gevoelig is voor infecties met tuberkelbacillen. Een dergelijke voorstelling is mijns inziens weinig bevredigend en zou hoogstens in aanmerking kunnen komen voor leucaemie, waarbij naar alle waarschijnlijkheid, door de leucaemische infiltratie van dit orgaan, de normale verhoudingen verbroken zijn. Aangezien juist milt, lever, lymphklieren en beenmerg de organen zijn, die vaak onder één naam als organen van het reticulo-endotheliale systeem worden samengevat, ligt het meer voor de hand om te veronderstellen, dat een actieve phagocytose van tuberkelbacillen door reticulo-endotheliale cellen de oorzaak is van het vaak aangetast zijn dezer organen.

Dat de localisatie van een tuberculeus proces inderdaad afhankelijk kan zijn van actieve phagocytose van tuberkelbacillen door endotheliale cellen, kon bijvoorbeeld Rogers aantonen. Na intraveneuse injectie van aviaire of humane tubercillen bij duiven, zag hij namelijk een snelle en uitgebreide localisatie van de bacillen in de lever. Deze localisatie vond zijn oorzaak in phagocytose van bacillen door de vaatendotheliën van de veneuse sinussen. Ook bij den mensch neemt men wel aan, dat tijdens de primaire infectie vrij snel tuberkelbacillen in de bloedbaan kunnen geraken, waaruit zij vermoedelijk hoofdzakelijk in lever en milt worden opgevangen. Ook de dierproeven van verschillende onderzoekers, bijvoorbeeld Loewenstein, Martenstein, Krause, Koizumi, Saenz en anderen, pleiten hiervoor. We zouden nu voor de gevallen van tuberculeuse sepsis de volgende hypothese kunnen opstellen: Ontstaat er een tuberculeuse infectie bij een individu met een insufficiënt leucocytair apparaat, dan doen zich de volgende omstandigheden voor. Ten eerste is de initiale bacillaemie sterker dan normaal. Ten tweede is de voorbereidende bewerking der bacillen door de leucocyten onvoldoende. De bacillen behouden daardoor vrijwel volledig hun oorspronkelijke virulentie. Die bacillen worden nu opgenomen door reticulo-endotheliale cellen, maar kunnen door deze niet onschadelijk gemaakt worden. Zij geven aanleiding tot weefselbeschadigingen en aldus ontwikkelt zich het beeld

van sepsis tuberculosa acutissima. Dat er inderdaad een opstapeling van tuberkelbacillen in endotheliale cellen voorkomt, kon ik in mijn eigen gevallen van tuberculeuse sepsis voor de lever aantoonen (zie foto 12).

Met nadruk wil ik echter vaststellen, dat, ook al mocht deze hypothese met de werkelijkheid overeenstemmen, hiermee nog niet het ziektebeeld van de sepsis tuberculosa acutissima op alle punten is opgehelderd. Dit ziektebeeld is namelijk de resultante van verschillende factoren. In vele gevallen domineert de factor van een primair voorkomende leucocytaire insufficiëntie, waarmede dan een voldoende verklaring gegeven is. Mijn drie eerste gevallen zijn hiervan sprekende voorbeelden. In andere gevallen moet men echter ook aan de groote virulentie der bacillen of aan de groote infectiedosis belangrijke beteekenis toekennen. Men kan zich voorstellen, dat hierdoor het leucocytaire apparaat secundair insufficiënt wordt en dat uit dit in elkaar grijpende samenspel van factoren het ziektebeeld der sepsis tuberculosa acutissima resulteert. Mijn vierde geval kan hiervoor als voorbeeld dienen en is in zekeren zin te beschouwen als de meest acute vorm van miliaire tuberculose. (Zie bladz. 69—73). In de eerste twee gevallen waren de haarden weinig korrelig, de oxydasereactie was slechts matig positief. In het laatste geval waren de haarden korrelig, terwijl de oxydasereactie sterk positief was.

Hoewel het mij niet gelukt is, bij alle in de literatuur vermelde gevallen even duidelijk als in mijn eigen gevallen de factoren te onderscheiden, meen ik toch dat dit in beginsel mogelijk moet zijn en dat op deze wijze voor de sepsis tuberculosa acutissima een meestal bevredigende verklaring kan worden gevonden.

HOOFDSTUK X.

SAMENVATTING.

Na een inleiding, waarin het doel van dit onderzoek omschreven wordt, volgt in het eerste hoofdstuk een schets van de historische ontwikkeling van het begrip sepsis tuberculosa acutissima. L a n d o u z y beschreef in 1882 een nieuwen vorm van acute tuberculose, waaraan hij den naam typhobacillose gaf. Dit ziektebeeld, dat klinische overeenkomst toont met typhus, zou veroorzaakt worden door tuberkelbacillaemie. De ziekteverschijnselen zouden meer het gevolg zijn van intoxicatie met tuberculine dan van gelocaliseerde tuberculeuse haarden. Sommige lijders aan typhobacillose overlijden in het acute ziektestadium, een gering aantal herstelt volkomen, terwijl de meesten na een periode van herstel opnieuw ziek worden met een gelocaliseerde tuberculeuse aandoening.

Ten onrechte heeft men later den primair doodelijk beloopenden vorm van typhobacillose vereenzelvigd met sepsis tuberculosa acutissima. Immers, volgens L a n d o u z y worden bij typhobacillose weinig of geen gelocaliseerde tuberculeuse haarden gevonden, terwijl sepsis tuberculosa acutissima juist gekenmerkt is door necrotische tuberculeuse haardjes in vele organen. Klaarblijkelijk heeft het begrip typhobacillose verwarrend gewerkt, omdat L a n d o u z y prognostisch en wezenlijk verschillende ziektebeelden onder één naam heeft samengevat. Sommigen vereenzelvigen dit begrip dus ten onrechte met sepsis tuberculosa acutissima. Anderen geven dezen naam aan die vormen van miliaire tuberculose, welke klinisch onder het beeld van typhus beloopden. Weer anderen duiden die ziektebeelden met den naam typhobacillose aan, waarbij hooge, continue, op typhus gelijkende koortstoestanden voorkomen, vooral bij kinderen, terwijl roentgenologisch vaak een primair affect of tuberculose van de bronchiale klieren kan worden aangetoond. Vermoedelijk benadert de laatste opvatting nog het meest de oorspronkelijke bedoeling van L a n d o u z y.

In het tweede hoofdstuk wordt getracht een zoo volledig mogelijk overzicht van sepsis tuberculosa acutissima te geven. Het klinische beeld van deze aandoening herinnert door de ernstige algemeene ziekteverschijnselen aan typhus en vaker nog aan sepsis. Vooral den laatsten tijd is gewezen op de sterke veranderingen van het bloedbeeld, die er tevens dikwijls bij voorkomen en die van den meest uiteenloopenden aard kunnen zijn. Soms staan deze zóó op den voorgrond, dat klinisch de diagnose van een of andere bloedziekte gesteld wordt. Een eenvoudige leucocytose vindt men zoo goed als nooit. De meeste gevallen gaan gepaard met leucopenie, waarbij soms een belangrijke

linksverschuiving van het witte bloedbeeld wordt waargenomen. Van ernstige graden van leucopenie vindt men alle overgangen naar agranulocytose. Ook bloedbeelden, die gelijken op panmyelophthisis en acute leucaemie kan men vinden, terwijl meteen het volledige klinische beeld van deze aandoeningen kan voorkomen. Verder is de combinatie van sepsis tuberculosa acutissima met chronische myeloide leucaemie herhaaldelijk, die met polycythamie en met pernicieuse anaemie zelden beschreven. Bij het overzicht van de gevallen uit de literatuur werden deze hier zooveel mogelijk naar de veranderingen in het bloedbeeld ingedeeld.

Het meest kenmerkende pathologisch-anatomische beeld van sepsis tuberculosa acutissima is het volgende: men vindt, behalve gedegenereerde en hyperaemische organen een uitzaaiing van nauwelijks zichtbare- tot hazelnoot-groote necrotische haardjes. De sterkste uitzaaiing wordt meestal gevonden in lever, milt en lymfeklieren. De longen zijn in circa 30 %, de nieren in circa 50 % van de gevallen niet aangetast. Bij microscopisch onderzoek blijkt, dat tuberculeus granulatiweefsel om en in de haardjes of geheel ontbreekt, of slechts in zeer geringe mate voorkomt. Opvallend daarbij is de rijkdom der haardjes aan tuberkelbacillen. In het grootste aantal van de gevallen vindt men geen oude tuberculeuse processen, vaak ook zelfs geen uitgangspunt van de tuberculeuse infectie. Men heeft dit dikwijls als een bijzonder kenmerk van sepsis tuberculosa acutissima naar voren gehaald. Toch blijkt bij een nauwkeurige literatuurstudie, dat dit zeker geen regel is.

In het derde hoofdstuk volgt de beschrijving van vier zelf waargenomen gevallen van sepsis tuberculosa acutissima. Uitvoerig worden de veranderingen van het bloedbeeld behandeld. In de eerste twee gevallen werd klinisch een aplastisch anaemisch bloedbeeld waargenomen, terwijl in het tweede geval de mogelijkheid van een aleucaemische acute myelose werd overwogen. Het vierde geval toonde een toxisch bloedbeeld met sterke leucopenie. Bij twee gevallen werd bacteriologisch onderzoek verricht; bij de typebepaling kon de humane tuberkelbacil worden aangetoond.

Het vierde hoofdstuk is gewijd aan beschouwingen over de pathogenese van sepsis tuberculosa acutissima. De tuberculeuse sepsis is een vorm van tuberculose, waarbij de necrotiserende invloed van de tuberkelbacillen in volle kracht in werking treedt. De eerste onderzoekers beschouwden sepsis tuberculosa acutissima als de meest acute vorm van miliaire tuberculose, hetgeen ook in den naam tot uiting is gebracht. Later is men op grond van het feit, dat de tuberculeuse sepsis weken of zelfs maanden kan duren, meer en meer van deze meening teruggekomen. Men heeft daarom andere benamingen voorgesteld: bijvoorbeeld sepsis tuberculosa gravissima door R e n n e n

a-reactieve gegeneraliseerde tuberculose door Siegmund. Op grond van eigen waarnemingen wordt verondersteld, dat misschien een gedeelte van de gevallen van tuberculeuse sepsis als de peracute vorm van miliaire tuberculose mag worden beschouwd, hetgeen uit den duur van het ziekteproces en de intensiteit van de uitzaaiing min of meer kan worden opgemaakt.

In de beide volgende hoofdstukken wordt uiteengezet in hoeverre bijhoedanigheden van de tuberkelbacillen en van het individu verantwoordelijk zijn te stellen voor het beloop van sepsis tuberculosa acutissima. Allereerst wordt de mogelijkheid overwogen, of een massale infectiedosis de oorzaak kan zijn voor het ontstaan van sepsis tuberculosa acutissima. Doch het feit, onder andere, dat men veelal geen duidelijken oorsprong voor de uitzaaiing kan vinden, is met deze opvatting in tegenspraak.

Langen tijd heeft men, vooral door de onderzoekingen van Loewenstein, gemeend, dat sepsis tuberculosa acutissima veroorzaakt zou worden door de aviaire tuberkelbacil. In den laatsten tijd zijn echter met zekerheid in vele gevallen humane tuberkelbacillen aangetoond. Ook in twee eigen gevallen werden humane tuberkelbacillen gevonden. Bij de studie van de literatuur bleek, dat voldoende bewijsgronden voor het aannemen van aviaire tuberculose ontbreken.

Tenslotte blijft nog de mogelijkheid, dat een bijzonder groote virulentie of toxiciteit van de tuberkelbacillen verantwoordelijk zou zijn te stellen voor het beloop van sepsis tuberculosa acutissima. Hoewel vele onderzoekers menen in hun gevallen sterk virulente tuberkelbacillen gevonden te hebben, blijft de exacte bewijsvoering hiervoor moeilijk en precair. Er is slechts in één geval proefondervindelijk met min of meer zekerheid een hoogere virulentie dan normaal vastgesteld. In een eigen geval kon worden aangetoond, dat een sterke toxiciteit van de tuberkelbacillen, in den zin dien Van Deinsen hieraan gegeven heeft, niet bestond.

Vele onderzoekers veronderstellen, dat er bij sepsis tuberculosa acutissima zeer bijzondere immunologische verhoudingen in het spel zijn. Men heeft hierbij gewezen op het feit, dat meestal volwassen individuen getroffen worden, terwijl oudere tuberculeuse processen ontbreken. De volledige anergie van het organisme zou een dusdanig gebrek aan afweerkrachten met zich mede brengen, dat een uitzaaiing van de tuberkelbacillen reeds plaats heeft ten tijde van de ontwikkeling van het primaire affect, of zelfs voordat het primaire affect tot ontwikkeling is kunnen komen. Over het beloop van de primaire tuberculeuse infectie op ouderen leeftijd is over het algemeen weinig bekend. Sommige onderzoekers zijn de meening toegedaan, dat een tuberculeuse infectie, die bij volwassen personen op maagdelijken bodem optreedt, tot een vroegtijdige generalisatie aanleiding zou geven. Vooral onderzoekingen bij

gekleurde rassen en in de tropen pleiten voor deze opvatting. Daartegenover staat, dat men tegenwoordig door systematische onderzoekingen met de tuberculine reactie meer en meer tot de conclusie is gekomen, dat een primaire tuberculeuse infectie op volwassen leeftijd lang niet tot de zeldzaamheden behoort, terwijl men tevens kon vaststellen, dat de prognose hiervan doorgaans gunstig is. Bovendien zijn er gevallen van tuberculeuse sepsis bekend, waarbij wel degelijk oude tuberculeuse processen werden gevonden. Ook het feit dat in één van de eigen gevallen een zwak positieve reactie van Pirquet werd waargenomen, wijst niet in de richting van volledige anergie. Al deze argumenten duiden er op, dat de verklaring van dit ziektebeeld door een late primaire infectie aan te nemen in het algemeen niet toereikend is, doch dat hierbij ook andere factoren in aanmerking moeten worden genomen. Onder de niet-specifieke invloeden, die van beteekenis kunnen zijn, moeten we wel in de eerste plaats denken aan veranderingen van het bloed.

In hoofdstuk zeven wordt aan de hand van de literatuur en vooral ook naar aanleiding van een zelf waargenomen geval de gevolgtrekking gemaakt, dat het a-reactieve karakter van dezen vorm van tuberculose vermoedelijk dikwijls te wijten is aan de ontwikkeling van de tuberculeuse infectie op den bodem van een primair bestaande bloedziekte.

Bij het bestudeeren van de in de literatuur beschreven gevallen van bloedziekte en tuberculose bleek, dat sommige van deze zonder meer bij de casuïstiek van de tuberculeuse sepsis ingedeeld hadden kunnen worden.

Voorts werd duidelijk, dat bij een groot aantal van deze gevallen, evenals bij tuberculeuse sepsis, de tuberculose een bijzondere neiging toont tot uitzaaïing in lever, milt en lymphklieren, terwijl de haarden vaak door necrose gekenmerkt zijn en er in de omgeving slechts weinig of geen tuberculeus granulatieweefsel wordt aangetroffen. Evenals bij tuberculeuse sepsis vinden we ook bij deze gevallen vaak aangegeven, dat tuberkelbacillen gemakkelijk konden worden aangetoond.

Dat we hier met een bijzonder soort van tuberculeus proces te doen hebben, blijkt uit het volgende :

1o. Niettegenstaande den soms langen duur van het proces toonen de haarden slechts weinig of geen reactie, in den vorm van woekeringen van epitheloïde cellen of van bindweefsel. Dezelfde incongruentie tusschen den duur van de ziekte en den histologischen bouw van de tuberculeuse haarden, vinden we ook bij tuberculeuse sepsis.

2o. In niet één geval werd een tuberculeuse meningitis als doodsoorzaak gevonden, terwijl er toch in verschillende organen haematogene uitzaaïingen bestonden. Het bekende beeld van algemeene miliaire tuberculose hebben we dus, alleen al om deze reden, zeker niet voor ons.

3o. Het klinische beeld is duidelijk afwijkend. Dit wordt namelijk volkomen

beheerscht door de bloedveranderingen, zoodat er — en dit is vooral voor den clinicus van belang — meestal niet gedacht wordt aan tuberculose, maar aan septische complicatie van een bloedziekte.

Hoewel het a-reactieve karakter van de tuberculeuse haarden meestal niet in alle organen wordt aangetroffen en ook niet zoo duidelijk is als bij tuberculeuse sepsis, meen ik toch, dat deze gevallen een soort van overgang naar tuberculeuse sepsis vormen. Sepsis tuberculosa acutissima is dan den meest extremen vorm van deze bijzondere soort van tuberculose.

Het abnormale beloop van dezen vorm van tuberculose vindt mijns inziens zijn verklaring in het feit, dat we hier met een tuberculeuse infectie te doen hebben, welke op den bodem van een bloedziekte ontstaat. Als dergelijke bloedziekten komen de meest verschillende aandoeningen in aanmerking, zooals chronische leucaemie, acute leucaemie, agranulocytose, panmyelophthise, beenmerginsufficiëntie in het algemeen en in een zeer klein percentage mischien polycythaemie en pernicieuse anaemie. Wel moet aangenomen worden, dat een tuberculeuse infectie bij een reeds bestaande beenmerginsufficiëntie op haar beurt het bloedbeeld belangrijk kan beïnvloeden. Deze voorstelling komt waarschijnlijk meer met de werkelijkheid overeen, dan de algemeen gangbare, dat de tuberculose door zijn localisatie in de haemopoëtische organen de veranderingen van het bloedbeeld zou veroorzaken.

In hoofdstuk acht wordt er op gewezen, dat bij de meeste bloedziekten, waarmee sepsis tuberculosa acutissima gecombineerd voorkomt, een insufficiëntie van het leucocytaire apparaat op den voorgrond staat. In den laatsten tijd is men op grond van experimenteele studies meer en meer tot de overtuiging gekomen, dat bij tuberculeuse infecties, evenals bij alle mogelijke andere infectieziekten, de polynucleaire leucocyt een belangrijke functie vervult. Deze functie is vermoedelijk tweeledig :

1. Door prompte leucocytaire reactie bij een tuberculeuse infectie wordt het proces zooveel mogelijk gelocaliseerd en wordt de verspreiding van de bacillen door het lichaam tegengegaan.

2. Tengevolge van snelle phagocytose van de bacillen door de polynucleairen, die vele onderzoekers hebben waargenomen, wordt blijkbaar de tuberkelbacil zoo niet gedood, dan toch verzwakt, zoodat de verdere vernietiging door mononucleaire cellen beter kan plaats vinden.

Op grond van deze overwegingen wordt in het laatste hoofdstuk getracht, verschillende eigenaardigheden van sepsis tuberculosa acutissima door insufficiëntie van het leucocytaire apparaat te verklaren.

Het a-reactieve karakter van de haarden wordt begrijpelijk, als men bedenkt, dat — zooals proefondervindelijk onderzoek waarschijnlijk heeft gemaakt — door gebrek aan leucocytaire phagocytose van de tuberkelbacillen

ook een vermeerdering van mononucleaire (epitheloïde) cellen in onvoldoende mate plaats heeft.

De zeer vroegtijdige uitzaaiing van tuberkelbacillen bij tuberculeuse sepsis zouden we kunnen verklaren door een gebrek aan leucocytaire afweerkrachten: bij een patiënt, die een onvoldoende functie van de leucocyten heeft, zouden de tuberkelbacillen dadelijk na de infectie in de bloedbaan kunnen geraken, zoodat er dan geen verschil in grootte meer valt waar te nemen tusschen den primairen haard en de metastatische haarden. Een dergelijke verklaring zou in aanmerking kunnen komen voor die gevallen van tuberculeuse sepsis, waarbij geen duidelijk punt van uitgang gevonden wordt. Moeilijker te begrijpen is echter waarom sepsis tuberculosa acutissima en orgaan-tuberculose elkaar in zekeren zin uitsluiten.

De voorliefde tot localisatie van de haarden in lever, milt en klieren zou met de volgende hypothese verklaard kunnen worden: bij een individu met een insufficient leucocytaire apparaat zal ten eerste een tuberculeuse infectie met een sterkere initiale bacillaemie beloopt en ten tweede zal de voorbereidende bewerking der bacillen door de leucocyten onvoldoende zijn. De bacillen, die hun oorspronkelijke virulentie vrijwel volledig behouden hebben, worden nu opgenomen door reticulo-endotheliale cellen, maar kunnen door deze niet onschadelijk gemaakt worden. Zij geven aanleiding tot weefselbeschadigingen en aldus ontwikkelt zich het beeld van sepsis tuberculosa acutissima.

Tenslotte wordt vastgesteld, dat het ziektebeeld sepsis tuberculosa acutissima vermoedelijk de resultante is van verschillende factoren. In vele gevallen domineert primair voorkomende leucocytaire insufficiëntie. In andere gevallen moet men echter aan groote virulentie der bacillen of aan groote infectiedosis belangrijke beteekenis toekennen. Men kan zich voorstellen, dat hierdoor het leucocytaire apparaat secundair insufficiënt wordt en dat door deze in elkaar grijpende factoren het ziektebeeld van de sepsis tuberculosa acutissima tot stand komt.

SUMMARY.

The purpose of this investigation is laid down in a short introduction. It is followed in the first chapter by an historical review of the conception of sepsis tuberculosa acutissima. In 1882 a new form of acute tuberculosis, called typhobacillosis, was described by L a n d o u z y. This syndrome, which shows clinical resemblance to typhoid fever, is said to be caused by tubercle bacillemia. The symptoms are said to be caused by an intoxication with tuberculin sooner than by localized tuberculous foci. Some patients die in the acute stage of the disease, a small number recover completely, whereas the greater part after a period of recovery relapses, showing a localized tuberculous affection.

The primary fatal form of typhobacillosis was afterwards identified wrongly as sepsis tuberculosa acutissima. For, according to L a n d o u z y few or none localized tuberculous foci are found in typhobacillosis, whereas sepsis tuberculosa acutissima on the contrary is characterized by necrotical tuberculous foci. The conception of typhobacillosis has evidently caused confusion, because prognostically and essentially different syndromes were taken together by L a n d o u z y under one name. Some authors consequently identify this conception wrongly as sepsis tuberculosa acutissima. Others give this name to those forms of miliary tuberculosis showing the clinical picture of typhoid fever. Others again indicate those syndromes as typhobacillosis, accompanied by high, continuous fever, resembling typhoid fever, especially with children, while X-ray examination reveals a primary tuberculosis of the lungs or tuberculosis of the bronchial glands. Presumably the latter conception approximates most of all the original intention of L a n d o u z y.

In the second chapter a trial is made to give a complete survey as far as possible, of sepsis tuberculosa acutissima. Because of the severe general symptoms the clinical picture of this disease resembles typhoid fever and oftener septicemia. Especially in recent times the serious changes of the bloodpicture, that often accompany the disease, have been pointed out. These changes may be of most different nature. A simple leukocytosis is hardly ever found. Most cases are accompanied by leukopenia, showing sometimes an essential shift to the left. All modulations from serious degrees of leukopenia to agranulocytosis occur. Bloodpictures, resembling panmyelophthisis and acute leukemia are observed. At the same time the complete clinical syndrome of these affections may be present. Sepsis tuberculosa acutissima combined with chronic myeloid leukemia is often, the combination with polycythemia and pernicious anemia rarely, described. Surveying the cases from literature they were classified according to the changes of the bloodpicture.

The most striking pathological anatomical picture of sepsis tuberculosa

acutissima is this: the degenerated and hyperemic organs show a dissemination of necrotical foci at times hardly visible, at times to the size of a hazelnut. The most intensive dissemination is observed in liver, spleen, and lymphatic glands. The lungs are in about 30 %, the kidneys in about 50 % of the cases not affected. Microscopical examination shows the complete or nearly complete absence of tuberculous granulation tissue surrounding the *nidi*. Noteworthy is the abundance of tubercle bacilli in the foci. The greater part of the cases do not show old tuberculous processes, often is not even a starting-point to the tuberculous infection to be found. This is often taken to be a particular feature of *sepsis tuberculosa acutissima*. However, a close study of the literature shows that this is not invariably the case.

In the third chapter four cases of *sepsis tuberculosa acutissima* investigated into by present writer, are recorded. The alterations of the bloodpicture are discussed in detail. Upon clinical examination in the first two cases, the bloodpicture of an aplastic anemia was observed, whereas in the second case the possibility of an aleukemic myeloid acute leukemia was considered. The fourth case showed a toxic bloodpicture with a remarkable leukopenia. In two cases a bacteriological examination followed and the human tubercle bacillus was proved to be present.

The fourth chapter deals with contemplations on the pathogenesis of *sepsis tuberculosa acutissima*. The *sepsis tuberculosa acutissima* is a form of tuberculosis, whereby the necrotizing influence of the tubercle bacilli comes into full operation. The first investigators considered *sepsis tuberculosa acutissima* as the most acute form of miliary tuberculosis, as is expressed in the name. Afterwards this opinion was considered on the strength of the fact, that *sepsis tuberculosa acutissima* may last for weeks, even months. Other denominations were proposed, such as *sepsis tuberculosa gravissima* by *Renne*, and *tuberculosis generalisata areactiva* by *Siegmund*. Upon investigation the present writer came to the supposition, that perhaps part of the cases of *sepsis tuberculosa acutissima* may be looked upon as the peracute form of miliary tuberculosis, which may more or less be concluded from the duration of the illness and from the dissemination.

In the next two chapters is explained in how far peculiar qualities of the tubercle bacilli and of the individual are to be held responsible for the course of *sepsis tuberculosa acutissima*. First of all the possibility is considered, if a massed infective dose should be the cause of *sepsis tuberculosa acutissima*. The fact, that a distinct starting point for the dissemination is in most cases not to be found, is together with other symptoms contradictory to this opinion. Especially the investigations of *Loewenstein* led to the meaning, that

sepsis tuberculosa acutissima should be caused by avian tubercle bacilli. Recently however in many cases human tubercle bacilli could be located with certainty. The study of the literature revealed the lack of sufficient arguments for the assumption of avian tubercle bacilli.

The possibility finally remains that an extremely high virulence or toxicity of the tubercle bacilli should be responsible for the cause of sepsis tuberculosa acutissima. Though many investigators suppose in their cases tubercle bacilli of high virulence to have found, the exact proof remains difficult and precarious: in only one case a higher virulence than normal could with more or less certainty experimentally be established. In a case examined by the present writer the lack of a high toxicity of the tubercle bacilli in the sense of Van Deynse, could be demonstrated.

Many investigators suppose very particular immunological relations in sepsis tuberculosa acutissima. They point out the fact that mostly adults are attacked, whereas old tuberculous processes fail. The complete anergy of the organism should be accompanied by such a lack of defence-power that a dissemination of tubercle bacilli happens at the time of the development of the primary infection, or even before the primary infection has had an opportunity to develop. About the course of the primary tuberculous infection in advanced age is as a whole little known. Some investigators suppose that in case of adults a tuberculous infection grown on virgin soil causes an early generalization. Research on coloured races and in the tropics more especially, are in favour of this conception. On the other hand recent systematical investigations with the tuberculin reaction lead more and more to the opinion, that a primary tuberculous infection with adults is by no means an exception; at the same time could be fixed, that its prognosis is usually favourable. Moreover cases of sepsis tuberculosa acutissima are known where really old tuberculous foci were found. The fact also that in one of the present writer's own cases a feeble positive reaction of Pirquet was observed does not point to complete anergy. All these arguments indicate that the explanation of this syndrome by means of the assumption of late primary infection is insufficient in general, but that also other factors should be considered. Among the non-specific influences, which may be of any importance, must first changes in the blood be taken into consideration.

In chapter seven the conclusion is drawn that the non reactive character of this form of tuberculosis is presumably often due to the development of the tuberculous infection on the soil of a primary disease of the blood. This statement is made on account of the study of the literature and more especially in reference to a case which the present-writer observed. The study of the cases of the illness of the blood and tuberculosis described in the literature, showed, that some among them without comment could have been classified

in the casuistry of sepsis tuberculosa acutissima. Moreover, the tuberculosis showed in a great number of the cases, like sepsis tuberculosa acutissima, a particular tendency towards dissemination in liver, spleen and lymphatic glands, whereas the nidi are often characterised by necrosis and seldom if ever are surrounded by tuberculous granulation tissue. Just as with sepsis tuberculosa acutissima is in these cases indicated, that tubercle bacilli could easily be demonstrated.

That here we meet with a particular form of tuberculosis, becomes evident from the next :

1. notwithstanding the sometimes long duration of the process show the nidi little or no reaction as hyperplasia of epitheloid cells or as connective tissue. We meet the same incongruity between the duration of the illness and the histologic structure of the tuberculous nidi, in sepsis tuberculosa acutissima too.

2. In not one case tuberculous meningitis was found to be cause of death, whereas yet in several organs hematogenic dissemination existed. Simply already for this reason we have not to deal with the usual picture of general miliary tuberculosis here.

3. The clinical picture is clearly different; it is namely completely dominated by the changes in the blood, so that — and this is especially important to the clinicians — tuberculosis is mostly not thought of, but septical complications of a disease of the blood are taken into consideration.

Though the non-reactive character of the tuberculous nidi is mostly not met with in all organs and though it is neither so clear as in sepsis tuberculosa acutissima, I do believe, that these cases make a kind of intermediate form to sepsis tuberculosa acutissima. Sepsis tuberculosa acutissima is thus the most extreme form of this particular kind of tuberculosis.

The abnormal course of this kind of tuberculosis may in my opinion be explained by the fact, that we have to deal here with a tuberculous infection grown on the soil of a disease of the blood. Widely different diseases of the blood, such as chronic leucemia, acute leucemia, agranulocytosis, panmyelophthisis, insufficiency of the bone marrow in general and in a very small percentage perhaps polycythemia and pernicious anemia call for consideration. We may assume however, that a tuberculous infection, acting in a pre-existent insufficiency of the bone marrow, can in its turn considerably influence the blood picture. This version probably agrees more with the reality than the current opinion, that tuberculosis by means of localization in the hemopoetic organs should cause the changes of the blood picture.

In chapter eight is pointed out, that in most cases of disease of the blood concurring with sepsis tuberculosa acutissima an insufficiency of the leucocytes comes to the fore. Recently, on account of experimental study the con-

ception gains ground, that in tuberculous infections, as well as in all other infective diseases, the polymorphonuclears performs an important function. This function is presumably twofold :

1. an immediate leucocytic reaction localized the tuberculous infection and opposes the spreading of the bacilli throughout the body.

2. In consequence of the quick phagocytosis of the bacilli by the polymorphonuclears, observed by many investigators, the tubercle bacillus is killed apparently, or at least weakened, so that the further destruction by the mononuclear cells can take place more easily.

In the last chapter a trial based on this consideration is made to explain various peculiarities of sepsis tuberculosa acutissima from insufficiency of the polymorphonuclears.

The non-reactive character of the foci becomes comprehensible if one considers — as experiments make probable — that in consequence of the lack of the leucocytic phagocytosis of tubercle bacilli, the increase of mononuclear (epitheloid) cells is insufficient as well.

The very early dissemination of tubercle bacilli in sepsis tuberculosa acutissima could be explained from the lack of leucocytic defence power; hence the tubercle bacilli can after the infection at once penetrate into the circulation of the blood, so that difference in size between the primary focus and the metastatical nidi can be observed no more. Such an explanation could be considered in those cases of sepsis tuberculosa acutissima, where a clear starting point is missing. More difficult, however, to understand is, why sepsis tuberculosa acutissima and an isolated tuberculous infection of an organ in a way exclude each other. The predilection for localization of the nidi in liver, spleen and lymphatic glands could be explained with the following hypothesis: a tuberculous infection in an individual with an insufficiency of the leukocytes will for one thing pass off with a stronger initial bacillemia, for another show an insufficient preparation of the bacilli by the leukocytes. The bacilli that have kept almost entirely their original virulence are now phagocyted by reticuloendothelial cells but cannot be destroyed by them. They induce damage to the tissues and thus the picture of sepsis tuberculosa acutissima develops.

Finally is established, that the syndrome sepsis tuberculosa acutissima probably results from different factors. In many cases primary insufficiency of the leukocytes dominates. In other cases great importance must be attached to the strong virulence of the bacilli or to the large infective dose. One can imagine, that owing to this the leucocytic apparatus grows secondary insufficient and that the syndrome of sepsis tuberculosa acutissima originates from these overlapping factors.

RÉSUMÉ.

Après une introduction dans laquelle nous avons exposé le but de ces recherches le premier chapitre donne un aperçu de l'évolution historique de l'idée de sepsis tuberculosa acutissima.

L a n d o u z y décrit en 1882 une nouvelle forme de tuberculose aiguë qu'il nomma typhobacilliose. Ce syndrome qui ressemble à la fièvre typhoïde serait causé par une bacillémie des bacilles tuberculeux. Les symptômes seraient plutôt la conséquence d'une intoxication avec de la tuberculine que de l'existence de foyers tuberculeux localisés. Quelques malades de typhobacilliose meurent dans la période aiguë de la maladie, un petit nombre guérit complètement, tandis que la plupart après une période de convalescence ont une rechute et souffrent d'une affection tuberculeuse localisée.

C'est à tort qu'on a identifié plus tard la forme fatale de typhobacilliose avec sepsis tuberculosa acutissima, puisqu'on ne trouve selon L a n d o u z y pas ou très peu de foyers tuberculeux localisés. Sepsis tuberculosa acutissima par contre est caractérisée par de petits foyers tuberculeux dans beaucoup d'organes. Il est évident que l'idée de typhobacilliose a causé de la confusion, L a n d o u z y ayant résumé sous un seul nom des syndromes d'une différence pronostique essentielle. Quelques-uns identifient donc cette idée à tort avec sepsis tuberculosa acutissima. D'autres donnent ce nom à ces formes de tuberculose miliaire, qui du point de vue clinique ont le cours d'une fièvre typhoïde. D'autres enfin indiquent ces syndromes par le nom de „typhobacilliose" dans lesquels se produisent des fièvres fortes et continues ressemblant à la fièvre typhoïde surtout chez les enfants, tandis qu'on peut souvent démontrer dans la radiogramme une infection primaire ou tuberculose des glandes bronchiales. La dernière conception s'approche probablement le plus de l'idée originelle de L a n d o u z y.

Dans le second chapitre on a tâché de donner un aperçu aussi complet que possible de sepsis tuberculosa acutissima. Le syndrome clinique de cette affection rappelle par ses graves symptômes la fièvre typhoïde et plus souvent encore la sepsis. Ces derniers temps surtout on a appelé l'attention sur les modifications considérables de la formule cytologique du sang, qui peuvent présenter les caractères les plus disparates. Quelquefois celles-ci s'imposent tellement qu'on pose cliniquement le diagnostic d'une maladie du sang quelconque. On ne trouve presque jamais une simple leucocytose.

La plupart des cas sont accompagnés d'une leucopénie. Depuis les plus graves degrés de leucopénie jusqu'à l'agranulocytose on trouve toutes les transitions. On peut trouver aussi des formules sanguines qui ressemblent à la panmyelophthisis et à la leucémie aiguë tandis que le syndrome clinique de ces affections peut se présenter en même temps. A plusieurs reprises on a décrit la combinaison de sepsis tuberculosa acutissima avec la leucé-

mie myeloïde chronique, rarement la combinaison avec la polycytémie et avec l'anémie pernicieuse. Dans l'aperçu des cas de la littérature ceux-ci ont été classés ici autant que possible selon les modifications dans la formule sanguine.

Le syndrome anatomo-pathologique de sepsis tuberculosa acutissima qui suit, est le plus caractéristique : on trouve, outre des organes dégénérés et hyperémiques des groupes de petits foyers, — de puis ceux qui sont à peine visibles jusqu' à ceux ont la grandeur de noisettes. On trouve en général le plus grand nombre dans le foie, la rate et les glandes lymphoïdes. Les poumons on en à peu près 30% des cas, les reins en 50 % ne sont pas atteints. Il résulte d' un examen microscopique que le tissu granuleux autour ou dans les foyers manque tout à fait ou bien se trouve dans une quantité infime. En outre la richesse en bacilles des foyers est étonnante. Dans la plupart des cas on ne trouve ni d' anciens procès tuberculeux, ni un point de départ de l' infection tuberculeuse. On a souvent cité cela comme étant une caractéristique spéciale de sepsis tuberculosa acutissima. En étudiant minutieusement la littérature on découvre pourtant que cela n' est certes pas une règle invariable.

Dans le chapitre trois suit la description de quatre cas de sepsis tuberculosa acutissima que nous avons observés nous-mêmes. Les modifications de la formule sanguine ont été traitées en détail. Dans les deux premiers cas on a observé cliniquement une formule le sang aplastique et anémique, alors que dans le second cas la possibilité d' une myélose aleucémique aiguë a été considérée. Le quatrième cas montra une formule du sang toxique avec forte leucopénie. Dans deux cas une recherche bactériologique fut faite: en déterminant le type on a pu démontrer qu' il s' agissait du bacille humain de la tuberculose.

Le chapitre quatre est voué à des considérations sur la pathogenèse de sepsis tuberculosa acutissima. Sepsis tuberculeuse est une forme de tuberculose où l' influence nécrotisante des bacilles est en pleine action. Les premiers observateurs considéraient sepsis tuberculosa acutissima comme la forme la plus aiguë de la tuberculose miliaire, ce que le nom exprime. Plus tard on est revenu plus ou moins de cette opinion à cause du fait que la sepsis tuberculeuse peut durer des semaines ou même des mois. C' est pourquoi on a proposé d' autres noms: par exemple sepsis tuberculosa gravissima par *Renn* et tuberculose a-réactive généralisée par *Siegmund*. Se fondant sur ses propres observations l' auteur suppose que peut-être une partie des cas de sepsis tuberculeuse peut être regardée comme étant la forme la plus aiguë de la tuberculose miliaire, ce qui résulte plus ou moins de la durée de la maladie et de l' intensité de la dissémination.

Dans les deux chapitres suivants on expose à quel point des qualités particulieres des bacilles tuberculeux et de l' individu sont responsables du

cours de sepsis tuberculosa acutissima. Tout d'abord on examine la possibilité de savoir si une dose d'infection massale pourrait causer sepsis tuberculosa acutissima. Mais le fait entre autres, que le plus souvent on ne peut pas trouver une origine évidente de la dissémination est en contradiction avec cette opinion.

On a cru longtemps, surtout par les recherches de Loewenstein, que sepsis tuberculosa acutissima serait causée par le bacille aviaire. Ces derniers temps pourtant on a démontré avec certitude dans beaucoup de cas des bacilles humains de la tuberculose. L'auteur lui-même trouva dans deux cas des bacilles humains. En étudiant la littérature il fut constaté que des arguments suffisants pour croire à la tuberculose aviaire manquent. Reste encore la possibilité qu'une virulence particulièrement grande ou la toxicité des bacilles tuberculeux soient responsables du cours de sepsis tuberculosa acutissima. Quoique beaucoup d'observateurs croient avoir trouvé dans les cas étudiés par eux des bacilles très virulents, l'argumentation exacte en demeure une chose difficile et précaire. Expérimentalement on n'a constaté que dans un seul cas avec plus ou moins de certitude une virulence plus grande que normale. Dans un cas observé par lui-même l'auteur a pu démontrer qu'une toxicité plus forte des bacilles tuberculeux n'existe pas dans le sens que van Deinsen a donné.

Beaucoup d'observateurs supposent que des rapports immunologiques très particuliers sont en jeu dans sepsis tuberculosa acutissima. On a signalé le fait que le plus souvent des individus adultes sont atteints, tandis que des procès plus anciens manquent. L'anergie complète de l'organisme amènerait un tel manque de forces défensives qu'une dissémination des bacilles tuberculeux à lieu déjà dans la période du développement de l'affection primaire ou même avant que l'affection primaire ait pu se développer. En général on sait peu sur le cours de l'infection tuberculeuse primaire à un âge plus avancé. Quelques observateurs croient qu'une infection tuberculeuse qui se présente sur un fond virginal chez des personnes adultes donnerait lieu à une généralisation précoce. Surtout des recherches chez des races colorées et dans les tropiques plaident en faveur de cette opinion. En revanche, par des recherches systématiques avec la réaction tuberculine la conclusion s'est imposée de plus en plus qu'une infection tuberculeuse primaire à un âge mûr est loin d'être rare, tandis qu'on pouvait constater que le pronostic le plus souvent en est favorable. En outre on connaît des cas de sepsis tuberculeuse, où l'on trouve sans aucun doute d'anciens procès tuberculeux. Le fait aussi que dans un des cas étudiés par l'auteur une faible réaction positive de Pirquet fut observée ne révèle pas une tendance à l'anergie complète.

Tous ces arguments démontrent que l'explication de ce syndrome par une infection primaire tardive en général ne suffit pas, mais qu'on doit aussi tenir compte d'autres facteurs. Parmi les influences non-spécifiques qui peuvent être d'importance il nous faut penser en premier lieu aux profondes modi-

fications du sang.

Dans le chapitre sept l'auteur guidé par la littérature et se basant surtout sur un cas observé par lui-même conclut, que le caractère a-réactif de cette forme de tuberculose est due souvent selon toute probabilité au développement de l'infection tuberculeuse sur le fond d'une maladie du sang.

En étudiant les cas de maladies du sang et de tuberculose décrits dans la littérature, l'auteur a constaté que quelques-uns auraient pu être classés simplement dans la casuistique de sepsis tuberculeuse. Dans un grand nombre de ces cas ainsi que dans le cas de sepsis tuberculeuse il fut évident que la tuberculose montre une grande tendance à l'ensemencement dans le foie, dans la rate et dans les glandes lymphoïdes, tandis que les foyers sont caractérisés souvent par la nécrose et qu'on ne trouve pas ou très peu de tissu granuleux tuberculeux dans la proximité. Ainsi que dans sepsis tuberculeuse nous trouvons souvent indiqué dans ces cas-ci, qu'on pouvait facilement démontrer la présence des bacilles tuberculeux.

Que nous ayons affaire à une espèce spéciale de procès tuberculeux, résulte de ce qui suit :

1. Malgré une durée quelquefois longue du procès les foyers ne montrent pas ou peu de réaction sous forme de végétations de cellules épithéloïdes ou de tissu conjonctif. Nous trouvons la même disproportion entre la durée de la maladie et la structure histologique des foyers tuberculeux dans sepsis tuberculeuse.

2. On ne trouve dans aucun cas une méningite tuberculeuse comme cause de la mort, tandis qu'il y avait pourtant des disséminations hémato-gènes dans plusieurs organes. Pour cette raison seule déjà nous n'avons certainement pas devant nous le syndrome connu de la tuberculose miliaire.

3. Le syndrome clinique est nettement différent. Il est en effet parfaitement dominé par les modifications du sang, de sorte que le plus souvent on ne pense pas à la tuberculose, mais à une complication septique d'une maladie du sang — ce qui intéresse surtout le clinicien.

Bien qu'on ne trouve guère le caractère a-réactif des foyers tuberculeux dans tous les organes et qu'il ne soit pas aussi évident que dans la sepsis tuberculeuse, je suis pourtant d'avis que ces cas forment une sorte de transition à sepsis tuberculeuse. Sepsis tuberculosa acutissima est la forme extrême de cette espèce particulière de la tuberculose.

Le cours anormal de cette forme de tuberculose trouve à mon avis, son explication dans le fait, que nous avons affaire ici à une infection tuberculeuse qui se forme sur le fond d'une maladie du sang. On compte parmi ces maladies du sang les affections les plus divergentes, telles la leucémie chronique, la leucémie aiguë, l'agranulocytose, la panmyelophthèse, l'insuffisance de moelle osseuse en général et, dans un très petit pourcentage peut-être la polycythémie et l'anémie pernicieuse. On doit pourtant admettre qu'une infection tuber-

culaire jointe à une insuffisance de moelle osseuse, à son tour peut influencer la formule sanguine. Cette idée s'accorde probablement plus avec la réalité que celle le plus en cours, que la tuberculose causerait les modifications de la formule sanguine par sa localisation dans les organes hémopoïétiques.

Dans le chapitre huit on attire l'attention au fait que dans la plupart des maladies du sang, qui peuvent se combiner avec sepsis tuberculosa acutissima, une insuffisance de l'appareil leucocytaire prédomine. Ces derniers temps des études expérimentales nous ont convaincu de plus en plus que le leucocyte polynucléaire remplit une fonction importante dans les infections tuberculeuses de même que dans toutes les maladies infectieuses possibles. Cette fonction est vraisemblablement double :

1. Par une prompt réaction leucocytaire dans une infection tuberculeuse le procès est localisé autant que possible et la dispersion des bacilles dans le corps est combattue.

2. Il paraît que par suite de la phagocytose rapide des bacilles par les polynucléaires que plusieurs observateurs ont remarquée, le bacille de Koch est affaibli sinon tué, de sorte que la destruction ultérieure par les cellules mononucléaires peut mieux se faire.

Me servant de ces arguments j'ai dans le dernier chapitre tâché d'expliquer plusieurs particularités de sepsis tuberculosa acutissima par une insuffisance de l'appareil leucocytaire. Le caractère a-réactif des foyers se comprend facilement quand on considère qu'une augmentation de cellules mononucléaires (épithéloïdes) se produit aussi à un degré insuffisant par suite d'un défaut de phagocytose leucocytaire — ce qu'une recherche expérimentale a rendu vraisemblable. Nous pourrions expliquer la dissémination très prématurée des bacilles de Koch dans le cas de sepsis tuberculeuse par un manque de forces défensives leucocytaires: les bacilles tuberculeux du malade chez qui le fonctionnement des leucocytes est insuffisant pourraient dès l'infection entrer dans l'appareil circulatoire, de sorte qu'alors on ne peut plus constater une différence de grandeur entre le foyer primaire et les foyers métastatiques. On pourrait admettre la même explication pour les cas de sepsis tuberculeuse, où le point de départ n'est pas nettement indiqué. Cependant il est plus difficile de comprendre pourquoi sepsis tuberculosa acutissima et la tuberculose organique s'excluent l'une l'autre en quelque sorte. La prédilection pour la localisation des foyers dans le foie, la rate et les glandes lymphoïdes pourrait s'expliquer par l'hypothèse suivante: chez un individu dont l'appareil leucocytaire est insuffisant, 1e. une infection tuberculeuse sera accompagnée d'une bacillémie initiale plus forte, 2e. l'action préparatoire des leucocytes sur les bacilles sera insuffisante. Les bacilles qui ont presque complètement gardé leur virulence originelle sont maintenant absorbées par des cellules endothéliales, mais ne peuvent pas être réduites à l'impuissance. Elles occasionnent des

avaries du tissu et ainsi se développe le syndrome de sepsis tuberculosa acutissima.

Enfin l'auteur constate que le syndrome de sepsis tuberculosa acutissima est vraisemblablement la résultante de plusieurs facteurs. Dans beaucoup de cas l'insuffisance leucocytaire primaire domine. Dans d'autres cas pourtant il faut attribuer une importance réelle à la grande virulence des bacilles ou à une grande dose d'infection. On peut se figurer que de cette façon l'appareil leucocytaire devient secondairement insuffisant et que ces facteurs s'engrenant forment ensemble la maladie que nous appelons sepsis tuberculosa acutissima.

ZUSAMMENFASSUNG.

Nach einer kurzen Einführung, in welcher der Zweck dieser Untersuchung auseinandergesetzt wird, folgt im ersten Kapitel eine Schilderung der historischen Entwicklung des Begriffes sepsis tuberculosa acutissima.

L and ou z y hat 1882 eine neue Form von akuter Tuberkulose beschrieben, die er Typhobazillöse nannte. Diese Krankheit, welche mit Typhus klinische Aehnlichkeit zeigt, sollte durch Tuberkelbazillämie verursacht werden. Die Krankheitserscheinungen sollten vielmehr einer Intoxication mit Tuberkulin, als lokalisierter tuberkulöser Herde zufolge eintreten. Nur eine kleine Anzahl der an Typhobazillöse erkrankten Personen erholt sich vollkommen: manche sterben im akuten Krankheitsstadium, während die meisten, nach einer kurzen Periode von scheinbar vollkommener Gesundheit, aufs neue an einer lokalisierten tuberkulösen Affektion erkranken.

Mit Unrecht hat man später die primär tödlich ablaufende Form von Typhobazillöse mit sepsis tuberculosa acutissima identifizieren wollen. Denn nach L and ou z y werden bei Typhobazillöse nur wenige, oder gar keine lokalisierten tuberkulösen Herde aufgefunden, während nekrotische, tuberkulöse Herde in vielen Organen für sepsis tuberculosa acutissima pathognomonisch sind. Offenbar hat der Begriff Typhobazillöse Verwirrung gestiftet, weil L and ou z y hier prognostisch und wesentlich grundverschiedene Krankheitsbilder unter einem Namen zusammengefasst hat. Manche identifizieren diesen Begriff also mit Unrecht mit sepsis tuberculosa acutissima; andere geben jenen Formen von Miliartuberkulose diesen Namen, welche klinisch ein typhöses Krankheitsbild zeigen. Wieder andre reden dann von Typhobazillöse, wenn hohe, continue, Typhus ähnelnde Fieber zustände auftreten; bei diesem Krankheitsbild, besonders bei Kindern vorkommend, kann öfters röntgenologisch ein Primäraffekt oder Tuberkulose der Bronchialdrüsen nachgewiesen werden. Wahrscheinlich nähert sich diese letzte Auffassung noch am meisten der ursprünglichen Meinung L and ou z y s.

Im zweiten Kapitel wurde versucht eine möglichst vollständige Uebersicht von sepsis tuberculosa acutissima zu geben. Die ernstesten allgemeinen Krankheitserscheinungen erinnern an Typhus, öfters noch an Sepsis. Besonders in der letzten Zeit hat man auf die starken Veränderungen im Blutbilde hingewiesen, welche öfters das Bild komplizieren und sehr verschiedener Art sein können. Diese können sogar so hervortreten, dass klinisch die Diagnose einer Blutkrankheit gestellt wird. Eine gewöhnliche Leukozytose findet man fast nie. Die meisten Fälle gehen zusammen mit Leukopenie, wobei oft eine beträchtliche Linksverschiebung des weissen Blutbildes festgestellt werden kann. Von ernster Leukopenie trifft man allerhand Abstufungen bis zu Agranulozytose an. Auch werden Blutbilder vorgefunden, die Aehnlichkeit mit Panmyelophthise oder mit akuter Leukämie zeigen, indem zugleich das völlige

klinische Bild dieser Affektionen vorkommen kann. Das Zusammentreffen von sepsis tuberculosa acutissima mit chronischer myeloischer Leukämie wurde wiederholt, mit Polycythämie und perniziöser Anämie selten beschrieben. Bei der Übersicht der Fälle in der Literatur waren die Veränderungen im Blutbild soviel wie möglich ausschlaggebend.

Die charakteristischsten Merkmale im pathologisch-anatomischen Bilde bei sepsis tuberculosa acutissima sind folgende: neben degenerierten und hyperämischen Organen findet man eine Aussäung kaum sichtbarer bis haselnussgroße nekrotische Herdchen. Die stärkste Aussäung wird meistens in Leber, Milz und Lymphdrüsen vorgetunden. In etwa 30 % der Fälle sind die Lungen, in 50 % die Nieren nicht angegriffen. Bei mikroskopischer Untersuchung stellt sich heraus, dass tuberkulöses Granulationsgewebe in den Herdchen oder da herum entweder völlig fehlt, oder nur in geringem Masse vorkommt. Dabei fällt der große Reichtum der Herdchen an Tuberkelbazillen auf. In weitaus den meisten Fällen findet man keine alten tuberkulösen Prozesse, meistens sogar auch keinen Ausgangspunkt der tuberkulösen Infektion. Oefters hat man dies als ein besonderes Merkmal von sepsis tuberculosa acutissima betrachtet. Bei eingehendem Studium der Literatur jedoch stellt sich heraus, dass dieses gewisz keine Regel ist.

Im dritten Kapitel folgt die Beschreibung von vier selbst wahrgenommenen Fällen von sepsis tuberculosa acutissima. Die Veränderungen im Blutbild werden eingehend besprochen. In den ersten zwei Fällen wurde klinisch ein aplastisches, anämisches Blutbild wahrgenommen, während im zweiten Falle die Möglichkeit einer aleukämischen, akuten Myelose in Erwägung gezogen wurde. Der vierte Fall zeigte ein toxisches Blutbild, mit starker Leukopenie. Zwei Fälle wurden bakteriologisch untersucht; bei der Typenbestimmung konnte der humane Tuberkelbazillus nachgewiesen werden.

Das vierte Kapitel ist den Betrachtungen über die Pathogenese der sepsis tuberculosa acutissima gewidmet. Die tuberkulöse Sepsis ist eine Form von Tuberkulose, bei welcher der nekrotisierende Einfluss der Tuberkelbazillen mit voller Kraft in Wirkung tritt. Die ersten Untersucher beobachteten sepsis tuberculosa acutissima als die möglichst akute Form von Miliartuberkulose, was auch im Namen zum Ausdruck gelangte. Später ist man, auf Grund der Erwägung, dass der tuberkulöse Sepsis Wochen, ja, sogar Monate lang dauern kann, immer mehr von dieser Meinung zurückgekommen. Demgemäsz hat man andre Namen vorgeschlagen; R e n n e n: sepsis tuberculosa gravissima und S i e g m u n d: a-reaktive generalisierte Tuberkulose. Auf Grund eigener Beobachtungen wird angenommen, dass vielleicht ein Teil der Fälle von tuberkulöser Sepsis als perakute Form von Miliartuberkulose betrachtet werden kann, was man einigermaßen aus der Dauer des Krankheitsprozesses und der Intensität der Aussäung schlieszen kann.

In den beiden nächsten Kapiteln wird auseinandergesetzt inwiefern man besondere Eigenschaften der Tuberkelbazillen und des Individuums für den Verlauf der sepsis tuberculosa acutissima verantwortlich machen kann. Zunächst wird die Möglichkeit erwogen, dass eine massige Infektionsdosis sepsis tuberculosa acutissima herbeiführen könnte. Die Tatsache u.a. dass man meistens keine sichere Herkunft der Aussäung nachweisen kann, ist mit dieser Auffassung im Widerspruch. Es sind besonders die Untersuchungen Loe-
wensteins durch welche für längere Zeit die Meinung Eingang fand, dass der aviäre Tuberkelbazillus sepsis tuberculosa acutissima verursachen sollte. In der letzten Zeit jedoch hat man in vielen Fällen mit Bestimmtheit Tuberkelbazillen des humanen Typus nachweisen können. Auch in zwei der eignen Fällen wurden humane Tuberkelbazillen aufgefunden. Beim Literaturstudium stellte es sich heraus, dass befriedigende Gründe für die Annahme aviärer Tuberkulose fehlen.

Es bleibt schliesslich noch die Möglichkeit, dass eine besonders starke Virulenz oder Toxizität der Tuberkelbazillen für den Verlauf der sepsis tuberculosa acutissima verantwortlich zu stellen ist. Obwohl viele Untersucher meinen in ihren Fällen stark virulente Tuberkelbazillen gefunden zu haben, bleibt jedoch das Liefern des exakten Beweises eine schwere und miszliche Aufgabe. Nur in einem Falle gelang es experimentell mit mehr oder weniger Sicherheit eine übernormale Virulenz festzustellen. In einem von mir beobachteten Falle konnte nachgewiesen werden, dass eine stärkere Toxizität der Tuberkelbazillen im V a n D e i n s e s Sinne nicht anwesend war.

Viele Untersucher nehmen an, dass bei sepsis tuberculosa acutissima sehr besondere immunologische Verhältnisse im Spiele sind. Man hat hierbei auf die Tatsache hingewiesen, dass es sich meistens um Erwachsene handelt, die dieser Krankheit zum Opfer fallen, indem ältere tuberkulöse Prozesse fehlen. Die vollständige Anergie des Organismus würde einen solchen Mangel an Abwehrkräften herbeiführen, dass eine Aussäung von Tuberkelbazillen schon während der Entwicklung des Primäraffektes, oder sogar bevor diese zur Entwicklung gekommen ist, vonstatten geht. Ueber den Verlauf der tuberkulösen Primärinfektion im vorgerückten Alter ist im allgemeinen nur wenig bekannt.

Manche Untersucher sind der Meinung, dass eine Tuberkulöse Infektion bei Erwachsenen auf jungfräulichem Boden vorkommend, eine frühzeitige Verallgemeinerung veranlassen würde. Besonders die Untersuchungen bei den farbigen Rassen und in den tropischen Ländern sprechen für diese Auffassung. Andererseits neigt man heutzutage nach systematischen Untersuchungen mit der Tuberkulinreaktion immer mehr zu der Auffassung, dass eine tuberkulöse Primärinfektion im erwachsenen Alter gar nicht selten vorkommt; zugleich konnte man feststellen, dass in diesen Fällen die Prognose fast immer günstig ist. Ausserdem gibt es Fälle von tuberkulöser Sepsis, wobei ganz entschieden

alte tuberkulöse Prozesse vorgefunden wurden. Auch die Tatsache, dass in einem der von mir beobachteten Fälle eine schwach positive Reaktion von Pirquet wahrgenommen wurde, zeigt nicht in die Richtung einer vollkommenen Anergie. All diese Gründe weisen daraufhin, dass im allgemeinen die Annahme einer späten Primärinfektion nicht genügt um dieses Krankheitsbild zu erklären, doch dass man auch andre Faktoren in Betracht ziehen muss. Unter den nicht spezifischen Einflüssen die von Bedeutung sein mochten, nehmen wir an erster Stelle die Veränderungen im Blute.

Im siebenten Kapitel wird an der Hand der Literatur und speziell auch aus einem selbst wahrgenommenen Falle gefolgert, dass man den a-reaktiven Charakter bei dieser Form von Tuberkulose oft der Entwicklung der tuberkulösen Infektion auf dem Boden einer schon von vornherein existierenden Blutkrankheit zuschreiben muss. Beim Studium der in der Literatur beschriebenen Fälle von Blutkrankheit und Tuberkulose stellte es sich heraus, dass man einige dieser Fälle ohne Bedenken in die Casuistik der tuberkulösen Sepsis hätte einreihen können.

Ausserdem wurde es klar, dass die Tuberkulose in einer grossen Anzahl dieser Fälle, genau so wie auch bei der tuberkulösen Sepsis, eine spezielle Neigung zeigt zur Aussäung in Leber, Milz und Lymphdrüsen, indem die Herde oft durch Nekrose gekennzeichnet sind und man in der Umgebung nur wenig oder gar kein tuberkulöses Granulationsgewebe findet. Wie bei der tuberkulösen Sepsis wurde auch bei diesen Fällen oft angegeben, dass man leicht Tuberkelbazillen nachweisen konnte.

Dass wir hier mit einer besonderen Art eines tuberkulösen Prozesses zu tun haben, zeigt sich aus folgendem :

1. Ungeachtet der manchmal langen Dauer des Prozesses zeigen die Herde nur wenig oder gar keine Reaktion in der Form von Wucherungen der epitheloiden Zellen oder des Bindegewebes. Dieselbe Diskongruenz zwischen der Dauer der Krankheit und dem histologischen Bau der tuberkulösen Herde trifft man auch bei sepsis tuberculosa acutissima an.

2. In keinem Falle wurde eine tuberkulöse Meningitis als Todesursache nachgewiesen, während in verschiedenen Organen jedoch hämatogene Aussäungen existierten. Schon daraus wird es klar, dass in diesen Fällen das bekannte Bild einer Miliartuberkulose nicht vorliegt.

3. Das klinische Bild ist ganz ungewöhnlich. Im Vordergrund stehen nämlich die Blutveränderungen, sodass man — und das ist besonders für den Kliniker von Bedeutung — meistens nicht denkt an Tuberkulose, sondern an eine septische Komplikation einer Blutkrankheit.

Obwohl der a-reaktive Charakter der tuberkulösen Herde im allgemeinen nicht in allen Organen angetroffen wird, und auch nicht so deutlich ausgeprägt ist wie bei der tuberkulösen Sepsis, bin ich doch der Meinung, dass diese Fälle eine Art Uebergang nach tuberkulöser Sepsis bilden. Sepsis tuber-

culosa acutissima ist dann die extremste Form dieser Abart von Tuberkulose.

Der Abnormale Verlauf dieser Form von Tuberkulose wird meines Erachtens daraus erklärt, dass wir mit einer tuberkulösen Infektion zu tun haben, welche auf dem Boden einer Blutkrankheit entsteht. Für jene Blutkrankheiten kommen die verschiedensten Affektionen in Betracht: wie chronische Leukämie, akute Leukämie, Agranulozytose, Panmyelophthise, Knochenmarksinsuffizienz im allgemeinen und in einem ganz kleinen Prozentsatz vielleicht Polycythämie und perniziöse Anämie. Zwar muss man annehmen, dass eine tuberkulöse Infektion bei einer schon existierenden Knochenmarksinsuffizienz ihrerseits das Blutbild beträchtlich beeinflussen kann. Diese Darstellung ist wahrscheinlich mehr der Wirklichkeit gemäss als die allgemein übliche, nämlich die, dass die Tuberkulose durch ihre Lokalisierung in den hämopoetischen Organen die Veränderungen im Blutbilde verursachen sollte.

Im achten Kapitel wird darauf hingewiesen, dass bei den meisten Blutkrankheiten womit sepsis tuberculosa acutissima kombiniert vorkommt, eine Insuffizienz des leukozytären Apparates im Vordergrund steht. In letzterer Zeit ist man auf Grund experimenteller Untersuchungen immer mehr zu der Ueberzeugung gekommen, dass bei tuberkulösen Infektionen, sowie bei allen möglichen anderen Infektionskrankheiten, der polynukleäre Leukozyt von grozer Bedeutung ist. Vermutlich muss man mit zwei Funktionen des Leukozyt rechnen:

1. Durch unverzügliche leukozytäre Reaktion bei einer tuberkulösen Infektion wird der Prozess soviel wie möglich lokalisiert und der Ausbreitung der Bazillen im Körper Einhalt getan.

2. Infolge den von vielen Untersuchern wahrgenommenen schnellen Phagozytose der Bazillen durch die Polynukleären, wird offenbar der Tuberkelbazillus wenn nicht getötet, so doch geschwächt, sodass weitere Vernichtung durch die mononukleären Zellen besser vonstatten geht.

Auf Grund dieser Erwägungen wird im letzten Kapitel versucht verschiedene Eigentümlichkeiten von sepsis tuberculosa acutissima durch eine Insuffizienz des leukozytären Apparates zu erklären.

Der a-reaktive Charakter der Herde wird verständlich, wenn man bedenkt, dass — wie experimentell wahrscheinlich gemacht wurde — durch Mangel an leukozytärer Phagozytose der Tuberkelbazillen auch eine Vermehrung mononukleärer epitheloider Zellen in ungenügendem Masse stattfindet.

Die so frühzeitige Aussäung von Tuberkelbazillen bei tuberkulöser Sepsis könnte man erklären durch einen Mangel an leukozytären Abwehrkräften: bei einem Patienten mit ungenügender Funktion der Leukozyten würden die Tuberkelbazillen unmittelbar nach der Infektion in die Blutbahn geraten können, sodass dann kein Gröszenunterschied zwischen dem primären und den meta-

statischen Herden mehr wahrzunehmen ist. Eine solche Erklärung würde für jene Fälle von tuberkulöser Sepsis in Betracht kommen, wo kein deutlicher Ausgangspunkt gefunden wird. Schwerer zu verstehen ist jedoch, weshalb sepsis tuberculosa acutissima und Organtuberkulose einander gewissermaßen ausschlieszen.

Die Vorliebe zur Lokalisierung der Herde in Leber, Milz und Lymphdrüsen würde man mit der folgenden Hypothese erklären können: bei einem Individuum mit einem insuffizienten leukozytären Apparat wird erstens eine tuberkulöse Infektion mit einer stärkeren initialen Bazillämie verlaufen und zweitens wird die vorbereitende Bearbeitung der Bazillen durch die Leukozyten ungenügend sein. Die Bazillen, die noch fast im völligen Besitze ihrer ursprünglichen Virulenz sind, werden jetzt durch retikulo-endotheliale Zellen aufgenommen, doch können durch diese nicht unschädlich gemacht werden. Sie veranlassen Gewebeschädigungen, und in dieser Weise entwickelt sich das Bild der sepsis tuberculosa acutissima.

Schliesslich wurde festgestellt, dass das Krankheitsbild der sepsis tuberculosa acutissima vermutlich die Resultante verschiedener Faktoren ist. In vielen Fällen herrscht die primär vorkommende leukozytäre Insuffizienz vor. In andren Fällen jedoch muss man der grossen Virulenz der Bazillen oder der grossen Infektionsdosis einen beträchtlichen Wert beilegen. Man kann sich vorstellen, dass hierdurch der leukozytäre Apparat sekundär insuffizient wird und dass durch diese ineinander greifenden Faktoren das Krankheitsbild der sepsis tuberculosa acutissima zustande kommt.

LITERATUURLIJST.

- ACCORIMBONI — Le setticemie tubercolari senza metastase specifiche (tifobacillosi del Landouzy) (Die tuberkulöse Sepsis ohne spezifische Metastasen). Riv. Pat. e Clin. Tbe. 10, 413—422, 1936. Z. bl. f. d. ges. Tub. f. 45—342, 1937.
- ALIBERT — La tuberculose pulmonaire de l'adolescent. Thèse de Paris, 1932.
- ARNDT — Lymphatische Leukämie und lymphatische Pseudoleukämie der Haut mit besonderer Berücksichtigung der klinischen und histologischen Diagnose und Differentialdiagnose. Dermat. Ztschr. 18—1911. Ergänzungsheft.
- ARNETH — Spezielle Blutkrankheiten 2—1930.
- ATSCHARKAN — Inaug. Diss. Berlin 1914.
- AVIRAGNET — geciteerd naar Scholz, Berl. klin. W. schr. 1146—1918, II.
- BALDWIN en WILDER — A case of lymphatic leucemia combined with pulmonary tuberculosis Amer. J. o. Med. Sc. Juni 1899.
- BALINT — Tuberculeuse sepsis. Wiener Arch. inn. Med. 10, 165, 1925.
- BARTA en ERÖS — Sepsis und Blutbildung. Virch. Arch. 272, 313, 1929.
- BARTEL — Das Stadium „lymphoider“ Latenz im Infektionsgange bei der Tuberculose. Wien. klin. W. schr. 485, 1913, I.
- BAUMGARTEN — Zur histogenese des Tuberkels. Z. bl. f. Path. 30, 257, 1919.
- BEITZKE — Ueber Beeinflussung der Leukämie durch komplizierende Erkrankungen. Dissert. Kiel, 1895.
- BICKEL — Ueber Beziehungen zwischen akuter aplastischer Anämie, akuter aleukämischer Lymphadenose und Agranulocytose. Wien. klin. W. schr. 1186, 1929.
- BOCK en FRENZEL — Splenogene Knochenmarkhemmung. Klin. W. schr. 17, 1315, 1938.
- BONNET en LEBLOIS — Recherche du bacille tuberculeux aviaire dans les oeufs provenant de poules tuberculeuses. Absence du bacille dans les oeufs de poules infectées expérimentalement. C. R. Soc. de Biol. 130, 630, 1939 I.
- BRÜCKMANN — Ein Fall von Lymphdrüsen und Bauchfell Tuberculose kombiniert mit myelo-lieno- lymphatischer Leukämie. Arbeiten aus den Path. Inst. Tübingen 3, 468, 1899 II.
- BÜNGELER — Ueber den Verlauf der Tuberculose in den warmen Ländern. Dtsch. med. W. schr. 68, 63, 1942.
- CALMETTE — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Paris, 1936, 259, 4e édition.
- CASTRONUOVO — Riforma med. 37, 2, 1050. Geciteerd naar Leitner.
- CAUSSADE — Guérison absolue, datant de neuf ans et demi, d'une typhobacilliose ayant évolué avec un erythème polymorphe. Considérations sur les érythèmes polymorphes tuberculeux et sur la typhobacilliose. Bull. Soc. md. Hôp. Paris 45, 826—830, 1929. Z. Bl. f. d. g. Tub. frsch. 32, 272, 1930.
- CIESZYNSKY — „Landouzy's Typhobacilliose". Gazeta Lekarska 1920, 23, 6. Ref. M. schr. Kinderheilk. 21, 315.
- COLY en EWING — Acute lymphatic tuberculosis with purpura haemorrhagica. Proc. of the New-York Path. Soc. 1910, 145—147. Gecit. door Arndt.
- COURCOUX en ALIBERT — La primo-infection du jeune adulte. Presse méd. 2076, 1935, II.
- CRAIL — Myelofibrosis, splenomegaly and megakaryocytic meylolysis Arch. Int. Med. 78, 1946, 14.
- CUSTER en CROCKER — The myeloleukaemoid blood picture associated with tuberculosis Folia Haemat. 46, 359, 1932.
- CUTCHEON en DIXON — Chemotropic reactions of polymorphonuclear leukocytes to various micro-organisms. Arch. o. Path. 21, 749, 1936.
- DANBOLT en BRANDT — Sarkoidähnliche Hauttuberkulose, durch Hühnertuberkelbazillen hervorgerufen. Arch. f. Dermatol. 178, 76, 1939.
- DAVIES — The influence of normal blood and certain of its constituents on the growth and viability of the tubercle bacillus. Tuberele 20, suppl. 1938/39.
- DEBRÉ en BONNET — Origine tuberculeuse d'un épisode fébrile avec splénomégalie reconnue par la présence de bacilles dans la ganglion du cobaye inoculé avec le sang du malade. Presse méd. 1533, 1928.

- VAN DEINSE — Onderzoekingen over de giftigheid van tuberkelbacillen van het vogeltype in verband met het begrip der „tuberculose inflammatoire“. Verslagen der tuberculose-studie-commissie 15, 7, 1941.
- DERMAN en LIFSCHITZ — Zur frage der kombinierten Erkrankung an atypischer aplastischer Anämie und subakute Miliartuberkulose. Z. bl. f. Path. 49, 129, 1930.
- DIETRICH — „Ueber postleukämische Lymphogranulomatose“. Folia Haemat. 13, 43, 1912.
- DOCK — The influence of complicating diseases upon leukaemias. Amer. J. of med. science. 5, 63 — 1904.
- DOERR en GOLD — Zur frage der „Virulenz“ der Tuberkelbazillen. Z. Immun. frsch. 74, 7, '32.
- DOMANSKI — Etude hématologique chez le lapin au cours de la tuberculose de type Yersin. C. R. d. l. Soc. de Biol. 385, 16, 1936.
- DOWNEY, MAJOR en NOBLE — Leukemoid blood pictures of the myeloid type. Fol. Haem. 41, 493, 1930.
- DUGGE — Ueber einen Fall von „Sepsis tuberculosa gravissima“ (Geflügeltuberkulose ?) Beitr. Klin. Tbk. 71, 538, 1929.
- DYKE — Some cases of aleukia or aplastic anemia, associated with thrombopenia. The Lancet. 1048, 1924 I.
- ECKEL — Ein Fall von Typhobacilliose Landouzy unter dem Bilde der aleukämischen Mikro-myeloblasten Leukämie. Med. Klin. 223, 1929, I.
- EISENLOHR — Leucaemia lienalis, lymphatica et medullaris mit multiplen Gehirnnervenschwächen. Virch. Arch. 73, 56, 1878.
- EMILE WEIL, ISCH, WALL en POLLET — Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 41, 5, 215.
Geciteerd naar Leitner.
- L'ESPÉRANCE — Study of a case of Hodgkin's disease in a child. Journ. of immunol. 18, 127, 1930.
- L'ESPÉRANCE — A case of Pel-Ebstein's syndrome of tuberculous origin. Journ. of immunol. 18, 133, 1930.
- ESSER — Beiträge zur Frage der atypischen Tuberculose. Beitr. Klin. Tbk. 63, 699, 1926; Beitr. Klin. Tbk. 64, 76, 1926.
- EVANS, BOWMAN en WINTERNITZ — An experimental study of the histogenesis of the miliary tubercle in vitally stained rabbits. Journ. of Exp. Med. 19, 283, 1914.
- FAHR, MALAUSSÈNE en GARNODIER — Splénomégalie tuberculeuse primitive avec anémie de type pernicieux. Bull. Soc. Path. exot Paris, 23, 16, 1930.
- FISCHER — Ueber einen eigenartigen Fall schwerster Tuberkulose-infektion. Beitr. Klin. Tbk. 60, 86, 1924.
- FISCHER — Miliartuberkulose und Leukämie. Beitr. Klin. Tbk. 87, 335, 1936.
- FITZ HUGH — Myeloid cell hyperplasia of the bone marrow in agranulocytic angina. Amer. J. of med. Sc. 183, 104, 1932.
- FLANDIN, ESCALIER, LASSIER en JOLY — Un cas d'agranulocytose mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 556, 1933 I.
- FRANCKSEN — Ueber die Komplikation der Leukämie mit Tuberkulose. Inaug. Diss. Göttingen, 1892.
- FREEMAN — Pernicious anemia complicated by acute miliary tuberculosis. Journ. Am. Med. Ass. 996, 1931.
- FRIEDEMANN — Ein Fall von nekrotisierender Tuberkulose des Reticulo-endothelialsystems mit sekundär Miliartuberkulose. Arch. f. Verdauungskrankheiten 37, 167, 1926.
- GARDNER — The cellular reactions to primary infection and reinfection with the tubercle bacillus. Amer. Rev. of Tuberc. 22, 379, 1930.
- GARDNER — The cells of peritoneal exsudate produced by the local injection of tubercle bacilli into normal and sensitized guinea pigs. Amer. Rev. of Tuberc. 20, 201, 1929.
- GEISSLER en WURM — Tuberkulose und myoblastische Reaktion (Ein Beitrag zur Pathologie der tuberkulösen Erstinfektion des Erwachsenen). Klin. W. schr. 1212—1214, 1939, II.
- GERBERDING — Ueber das Problem der tuberkulösen Primärinfektion bei jugendlichen Erwachsenen. Ztschr. f. Tuberk. 85, 101, 1940.
- GERLACH — Zur Frage der Panmyelophthase. Münch. med. W. schr. 79, 1101, 1932 II.

- GERSTENBEY en REINWEIN — Symptomatische thrombopenische Purpura bei Milztuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 95, 517, 1940.
- GOSAU — Chronische myeloische Leukämie mit Sepsis tuberculosa acutissima. Fol. Haemat. 52, 271, 1934.
- GOTTLIEB — Ueber akute, unter dem Bilde schwerer Bluterkrankung verlaufende Miliartuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 78, 36, 1931.
- GOUGEROT — Réproduction expérimentale de la typhobacillose de LANDOUZY. Rev. de méd. 28, 653, 1908.
- GOUGEROT — Classification des Bacillo-Tuberculoses aiguës. Rev. de méd. 788, 1912.
- GOUGEROT — La typhobacillose de LANDOUZY. Presse méd. 537, 1908.
- GRUBER — Bemerkungen über Phthise bei Senegalnegeren. Ztschr. f. Tbk. 33, 23, 1921.
- GUDZENT — Bericht über einen unklaren Krankheitsfall (Tuberkulose, myeloischer Leukämie). Dtsch. med. W. schr. 12, 475, 1922.
- HARBITZ — „Acute atypical“ miliary tuberculosis. Acta Tuberc. Scand. 10, 59, 1936.
- HARBITZ — „Atypical“ tuberculosis and especially tuberculosis in the bloodforming organs and tubercle-bacillary septicaemia (from a pathological standpoint). Acta tuberc. Scand. 5, 1, 1931.
- HEGELER en MUCK — Mitteilungen über den Erreger der Leukämia lymphatica Münch. Med. W. schr. 1257—1258, 1910, I.
- HEGLER — Zur Klinik der Typhotuberkulose („Typhobacillose“ LANDOUZY, Sepsis tuberculosa acutissima“ SCHOLZ). Dtsch. Arch. klin. Med. 183, 1, 1938.
- HELLY — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Henke-Lubarsch I, 2, 1033, 1927.
- HEMMERLING en SCHLEUSSING — Leukämie und Tuberkulose. Dtsch. Arch. klin. Med. 157, 309, 1927.
- HENNING — Beobachtungen zur Pathogenese der akuten Myeloblasten Leukämie Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 538, 1936.
- HENSCHEN en JEZLER — Aleukämische Myelose unter dem Bilde der Panmyelophthise, 128, 343, 1935.
- HERTZOG — The phagocytic activity of human leucocytes with special reference to their type and maturity. Amer. Journ. of Path. 14, 595, 1938.
- HERZ — Infektionen mit leukämischem Blutbild. Wien. klin. W. schr. 39, 835, 1926.
- HERZOG — Beziehungen der akuten Leukämie zur akuten Aleukie. Virch. Arch. 233, 320,, 1921.
- HETSCH — Ist Tiertuberkulose auf den Menschen Uebertragbar? Eulenburg Enzyklopäd. 11, 1911.
- HIRSCHFELD — Zur Frage der Beziehungen zwischen Erythramie und Leukämie. Fol. Haemat. 26, 108, 1921.
- HIRSCHFELD — Demonstration eines Falles von akuter Myeloblastenleukämie mit massenhaft Tuberkelbazillen. Verh. Dtsch. Path. Gesellsch. 15, 75, 1912.
- HIRSCHFELD — Die Erkrankungen der Milz. 1920.
- HOLLER — Beobachtungen über die Wechselwirkungen zwischen Leukämie und Tuberkulose. Klin. W. schr. 2, 1663, 1932.
- HOLZER — „Das Krankheitsbild der Typhobacillose“. Beitr. Klin. Tbk. 66, 245, 1927.
- HUDDLESON en MUNSER — Gecit. naar Matisseck, Proc. Soc. exper. Biol. a Med. 35, 27 '36
- HUEBSCHMANN — Pathologische Anatomie der Tuberkulose.
- HUEBSCHMANN en ARNOLD — Beiträge zur pathologischen Anatomie der Miliartuberkulose. Virch. Arch. 249, 1924.
- HUTINEL — Typhobacillose et adenopathie médiastine. Revue de la Tub. 1, 1910.
- HUTINEL et LANTUÉJOUL — Fièvre prolongée d'allure typhoïde chez un nourrisson après vaccination par le B.C.G. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1138, 1931.
- JACOB en DOUADY — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crislaline. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 9 Mei 1930.
- JACOBSTHAL — Ueber Phagocytoseversuche mit Myeloblasten, Myelocyten, und eosinophilen Leukocyten (mit Bemerkungen über den feineren Bau der eosinophilen Leukocyten). Virch. Arch. 234, 12, 1921.
- JACQUELIN en ALLANIE — Sur un nouveau cas d'agranulocytose post chrysothérapique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 539, 1932 I.

- JAFFÉ — Tuberculosis and leukaemia. Amer. Rev. of Tub. 27, 32, 1933.
- JAKOBOWICZ — Sepsis tuberculosa acutissima. Beitrag zum Virulenzproblem der Tuberkelbazillen. Beitr. z. Klin. Tbk. 85, 247, 1934.
- JANSKO en ELFER — Vergleichende Untersuchungen mit den praktisch wichtigeren säurefesten Bazillen. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 18, 2, 1911.
- JOANOWICZ — Zwei Fälle von Miliertuberkulosebazillen im Harn. Wien. med. W. schr. 22, 1923, I.
- JORESS — Primary tuberculosis. Amer. Rev. Tub. Januari 1936.
- JOUSSET — La bacillémie tuberculeuse. La Sem. méd. 289, 1904.
- JÜLICH — Leukopenie und Tuberkulose, ein Beitrag zur Diagnose und Prognose der fieberhaften Tuberkulose auf Grund des Blutbildes. Dtsch. med. W. schr. 391, 1925.
- JÜLICH — Zur Differentialdiagnose hochfieberhaften mit Leucopenie einhergehender Erkrankungen. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 50, 303, 1922.
- JÜNGER — Ein Fall von Leukämie, kompliziert mit Miliartuberkulose. Virch. Arch. 162, 283, 1900.
- KAHN — Geçit. naar Matisseck. Am. Rev. Tuberc. 20, 150, 1929.
- KARLMARK en OLOVSON — Ueber gleichzeitiges Vorkommen von Tuberkulose und Anaemia perniciosa Biermeri. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 79, 772, 1932.
- KLIMMER — Zur Uebertragung der Geflügeltuberkulose auf den Menschen. Münch. Med. W. schr. 78, 1212, 1931.
- KOCH — Tuberkulose Erstinfektion und primäre Tuberkulose des Erwachsenen. Zbl. f. d. ges. Tbk. Forsch. 48, 353, 1938.
- KOCH en RABINOWITSCH — Die Tuberkulose der Vögel und ihre Beziehungen zur Seugertiartuberkulose. Virch. Arch. 190, 1907.
- KOESTER — Beobachtungen über Vorkommen und Erscheinungsbild der tuberkulösen Erstinfektion im jugendlichen- und frühen Erwachsenenalter. Ztschr. f. Tuberk. 84, 147, 1940.
- KOIZUMI — Ueber Tuberkelbazillenbefunde im Knochenmark Tuberkulöser. Dtsch. med. W. schr. 1506, 1924.
- KOLLE, HETSCH — Experimentelle Bakteriologie und infektionslehre. Berlin Wien: Urban, Schwarzenberg 1938.
- KÖCMÖCZI — Der Einfluss von Infektionskrankheiten auf die Leukämie. Dtsch. med. W. schr. 27, 1899.
- KOVACS — Zur Frage der Beeinflussung des leukämischen Krankheitsbildes durch komplizierende Infektionskrankheiten. Wien. Klin. W. schr. 39, 701, 1893.
- KRASSO en NOTHNAGEL — Atypische Tuberkulose (Geflügeltuberkulose) bei myeloischer Leukämie. Wien. Arch. inn. Med. 11, 507, 1925.
- KRAUSE — Remarks on the healing as well as on the lung continuance of foci or reinfection. Amer. Rev. Tuberc. 343—352, 1925, II, appendix A.
- KRAUSE — The anatomical structure of tubercle from histogenesis to cavity Amer. Rev. Tuberc. 15, 137, 1927.
- KRAUSE — Remarks on conditions necessary to arouse the allergic state and on immunity through fixation of bacteria. Amer. Rev. Tuberc. 11, 343, 1925.
- KRIECH en HENI — Zusammentreffen von akuter Miliartuberkulose und Panmyelophthase. Klin. W. schr. 781, 1931, I.
- KROKIEWICZ — Zur Typhobacilliose LANDOUZY's. Wien klin. W. schr. 296, 1914.
- KROKIEWICZ — Sur la question de la typhobacilliose de LANDOUZY. Revue de méd. 369, Mei 1914.
- KRÜCKEMEYER — Zur Kenntnis der durch Tuberkulose komplizierten leukämischen Myelose. Zentr. bl. Path. 75, I, 1940.
- KRUMBHAR — Leukaemoid blood pictures in various clinical conditions. Amer. Journ. Med. Sc. 172, 519, 1926.
- KÜNSCH — Ueber einen Fall von Sepsis tuberculosa gravissima (acutissima). Schweiz. med. W. schr. 254—255, 1939 I.
- LANDAU en BAUER — Eine vorübergehende Lähmung der blutbildenden Organe mit Aleukie und Thrombopenie im Verlaufe einer kavernenösen Lungenphthase. Wien. Arch. f. inn. Med. 26, 41, 1935.

- LANDOU — Conditions simulating lymphatic leukemia (Infectious mononucleosis. Tuberculosis). *Am. Journ. Med. Sc.* 37, 1925.
- LANDOUZY — La typhobacillose. *Presse méd.* 681, 1908.
- LANDOUZY — De la fièvre prétyphoïde à forme typhoïde. *Typhobacillose. La Semaine méd.* 225, 1891.
- LANDOUZY — l'Évolution historique de la phthisiologie. *Presse méd.* 20, 237, 1912.
- LANDOUZY en LAEDERICH — Sur une forme subaiguë de phthisie septicémique. *Rev. de méd.* 765, 1908.
- LANGE — Vorkommen und Verlauf der tuberkulösen Primärinfektion des Erwachsenen. *Ztschr. f. Tbk.* 78, 3, 1937.
- LEDERER — Ueber Geflügeltuberkulose des Menschen mit Polyzythämie. *Wien. Arch. inn. Med.* 5, 23, 1923.
- LEIBOWITZ — Tuberculous sepsis with a myeloblastic blood picture. *Arch. of Path.* 25, 365, 1938.
- LEITNER — Blutkrankheiten und Tuberkulose. *Ztschr. f. d. ges. Tbk. frsch.* 43, 305, 1935.
- LEITNER — Zur Kenntnis der atypischen Tuberkulosen. Generalisierte, verkäsende Tuberkulose des lymphatischen und hämatopoëtischen systems. *Acta Tub. Scand.* 14, 277, 1940.
- LENHARTZ — Das Blutbild bei septischen Erkrankungen. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 146, 257, 1925.
- LENHARTZ — Zusammentreffen von akuter Miliartuberkulose und akuter Myeloblastenleukämie. *Beitr. z. Klin. d. Tbk.* 79, 501, 1932.
- LEON en KINDBERG — Tuberculose de la rate. *Nouveau traité de Médecine*, 9, 694, 1927.
- LICHTHEIM — Ueber einen Fall von Leukämie, welcher an einer complicirenden tuberkulösen Infektion gestorben war. *Dtsch. med. W. schr.* 1897. Vereinsbeil. S 193.
- LIEBERMEISTER — Vorkommen und Verlauf der tuberkulösen Primärinfektion des späteren Kindesalters und des Erwachsenen. *Beitr. z. Klin. d. Tbk.* 92, 201, 1939.
- LIPSCHÜTZ — Ueber ein eigenartiges, durch den Typus gallinaceus hervorgerufenes Krankheitsbild der Tuberkulose auf der Haut des Menschen. *Arch. f. Dermat.* 120, 387, 1914.
- LJUNG — Das Verhältnis zwischen tuberkulöser Primärinfektion und progressiver Lungentuberkulose. *Beitr. z. klin. d. Tbk.* 94, 647, 1940.
- LOESCHKE — Die Hämatogenen Tuberkulosen (Patholog. anat. Referat). *Beitr. z. Klin. d. Tbk.* 81, 171, 1932.
- LONG en VORWALD — The cellular reaction to infection with tubercle bacilli. Experiments on the cornea in animals of varying susceptibility. *Amer. Journ. of Path.* 7, 555, 1931.
- LÖWENSTEIN — Das Krankheitsbild der Hühnertuberkulose beim Menschen. *Med. Klin.* 46, 1782, 1928.
- LÖWENSTEIN — Beitrag zur Leistungsfähigkeit der direkten Züchtung der Tuberkelbazillen aus dem infektiösen Material mit einem Beitrag zur Geflügeltuberkulose beim Menschen. *Wien. klin. W. schr.* 10, 231, 1924.
- LÖWENSTEIN — Das Krankheitsbild der Hühnertuberkulose beim Menschen. *Schweiz. med. W. schr.* 35, 808, 1934.
- LÖWENSTEIN — Ueber drei Fälle von Hühnertuberkulose beim Menschen. *Münch. med. W. schr.* 20, 1124, 1913.
- LÖWY — Der Einfluss der Miliartuberkulose auf die chronische myeloische Leukämie. *Med. Klin.* 38, 1911.
- LUBARSCH — Demonstration im Anschluss an den von GUDZENT vorgetragenen Fall von Tuberkulose mit leukämischem Blutbefund. *Dtsch. med. W. schr.* 23, 787, 1922.
- LURIE — The fate of B.C.G and associated changes in the organs of rabbits. *Journ. of exp. med.* 60, 163, 1934.
- LURIE — The correlation between the histological changes and the fate of living tubercle bacilli in the organs of tuberculous rabbits. *Journ. of exp. med.* 55, 31, 1932.
- MAFUCCI — Die Hühnertuberkulose. Experimentelle Untersuchungen. *Ztschr. f. Hygiene.* 11, 1892.
- MALMROS en HEDVALL — Primary tuberculosis infection in adults. *Amer. Rev. of Tub.* 41, 562, 1940.
- MANWARRING en BRONFENBRENNER — *J. Exp. Med.* 1913, 18, 60

- MARKL. — Zentralbl. f. Bkt. 38, 69, 1905.
- MARTENSTEIN — Ueber den Zeitpunkt des Eindringens der Tuberkelbazillen in die regionalen Lymphdrüsen und in die Blutbahn bei cutaner Meerschweinschenimpfung. Klin. W. schr. 159, 1929 I.
- MARZULO en DE VEER — Tuberculosis simulating acute leukemia. Amer. Journ. med. Sc. 372, 1931.
- MATISSECK — Ueber die Bedeutung von Knochenmarkschäden für den areaktiven Verlauf generalisierter Tuberkulose. Virch. Arch. 308, 783, 1942.
- MATTHES — Lehrbuch der Differentialdiagnostik innerer Krankheiten.
- MAXIMOW — Rôle of the nongranular blood leukocytes in the formation of the tubercle. Journ. Inf. Diseases. 37, 418, 1925.
- MIRICK — Total agranulocytosis following gold therapy. Amer. Rev. of Tub. 41, 344, 1940.
- MOHR-STÄHELIN — Handbuch der inneren Medizin 4, I, 1926.
- MÖNCKEBERG — Zur Komplikation von myeloischer Leukämie mit Tuberkulose. Verh. Dtsch. path. Gesell. 15, 42, 1912.
- MOUTARD-MARTIN en LEFAS — Tuberculose primitive et massive de la rate. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 9 Juni 1899.
- MÜLLER — Ueber seltene sekundäre Blutveränderungen. Klin. W. schr. 1769, 1938 II.
- MÜLLER — Zur Leukämiefrage. Arch. f. klin. Med. 48, 1891.
- MYERS, CHIU en STREUKENS — Primary infection in adults. Amer. Rev. of Tub. 39, 232, 1939.
- NAEGELI — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1924.
- NAEGELI — Diagnostische und allgemeine Probleme bei Leukämien. Münch. Med. W. schr. 635, 1933 I.
- NAEGELI — La typhobacilliose de LANDOUZY. Bull. Acad. Méd. Roum. 3, 3-7, 1937. Ref. Z. bl. f. d. ges. Tub. frsch. 46, 439, 1937.
- NANTA — Tuberculose et leucémie myéloïde. Arch. Mal. Coeur. 38, 1913.
- NASSE — Ein weiterer Fall von sepsis tuberculosa acutissima, vermutlich Geflügeltuberkulose. Z. bl. Pat. 53, 209, 1931.
- NĖKAM — Ueber einen Fall von LANDOUZY'scher Typhobacilliose und erythema nodosum. Klin. W. schr. 1464, 1934, II.
- NICOLAU en BLUMENTHAL — Sur un cas de lupus tuberculeux du aux bacille aviaire. Ann. Dermat. 10, 953, 1929.
- NORDERSON — Studies on bone marrow from sternal puncture. Stockholm 1935.
- OPITZ en SHERIFF — Virulenz- und Typenbestimmung von Bazillenstämmen kindlicher Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 72, 523, 1929.
- OPPIKOFER — Ueber eigenartige Knochenmarksbefunde bei der Agranulocytose (Myelocytopenie). Beitr. Path. Anat. 85, 165, 1930.
- PAGEL — Pathologische Anatomie der hämatogenen Streuungstuberkulose. Ergebn. Tbk. frsch. 5, 243, 1933.
- PATERSON — The pleural reaction to inoculation with tubercle bacilli in vaccinated and normal guinea pigs. Amer. Rev. of Tuberc. 353, 1917 I.
- PELLE — Tuberculose et fièvre typhoïde. Ann. de Méd. 15, 411, 1924.
- PETERSENS — Ueber die numerischen Verhältnisse der Leukozyten bei der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tbk. Suppl. Bd. 1.
- POIX en THOYER — Typho-bacilliose et tuberculose ganglio-pulmonaire. Ann. de Méd. 34, 277, 1933.
- POIX, AZOULAY en BRANDY — Conception actuelle de la typho-bacilliose. Presse méd. 1153, 1935.
- POLAK DANIËLS — Over de afwijkingen in het bloed bij een lijder aan subacute miliair tuberculose. Nederl. Maandschr. voor Gen. 375, 1922.
- PONGOR — Sepsis tuberculosa gravissima. Ztschr. f. Tuberk. 74, 275, 1936.
- QUINCKE — Leukämie und Miliartuberkulose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 74, 445, 1902.
- RABINOWITSCH — Die Geflügeltuberkulose und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose. Dtsch. med. W. schr. 46, 1904.
- RAGNOTTI — Ueber den tuberkulösen Spätprimäraffekt des Erwachsenen. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 76, 459, 1930.

- RANDERATH — Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Tuberkulose des Knochensystems. Julius Springer, Berlin 1932.
- REICHE — Septicaemia tuberculosa acutissima oder „Typhobacillose“ LANDOUZY's. Beitr. z. Klin. Tbk. 32, 239, 1914.
- REISSMANN — Chronisch agranulocytaire Myelopathie als Folge splenopathischer Markhemmung. Med. Welt 12, 16, 1938.
- RENNEN — Ueber sepsis tuberculosa gravissima bei einem Fall von Polycythaemia. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 53, 197, 1922.
- REILLY en BOLIN — Acute generalized tuberculosis without typical tubercles. Amer. Journ. of Dis. of Childr. 41, 582, 1931.
- REINWEIN en RÖSING — Beitrag zur Symptomatologie der tuberkulösen hepato-lienalen Erkrankung und myeloischen Reaktion. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 92, 413, 1939.
- RHOADS en MILLER — Histology of the bone marrow in aplastic anemia. Arch. Path. 26, 648, 1938.
- RIESQUEZ — Formes septicémiques de la tuberculose. Prensa Méd. Lab. 6, 1911.
- RIETTI — Leukämie und Tuberkulose. Rivista critica di clinica medica. 44, 1918. Ref. b. bl. f. d. ges. Tbk.forsch. 13, 186, 1919.
- RIZZO — Geciteerd naar Henning. Policlinico 223, 1929.
- RIST, LEON-KINDBERG en ROLLAND — Gecit. naar Woodruff. Ann. de Méd. 1914 I, 375
- ROGERS — The fate of human and avian tubercle bacilli in the liver of birds. Amer. Rev. of Tub. 17, 192, 1928.
- ROHR — Das menschliche Knochenmark. Georg Thieme, Leipzig 1940.
- ROLOFF en PAGEL — Zur Virulenz der Tuberkelbacillen bei der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 72, 685, 1929.
- ROTH — Ueber die Tuberkulöse Sepsis. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 71, 634, 1929.
- ROTH — Ueber einen bemerkenswerten Blutbefund bei einem Fall von subakuter Miliartuberkulose. Ztschr. f. klin. Med. 78, 75, 1913.
- DE ROTH — Contribution à l'étude de la leucaemie et de ses complications. Thèse de Genève 1895.
- RUYS — Kritische beschouwingen over de bestaande opvattingen over de pathogeniteit van den vogeltuberkelbacil voor den mensch. Verslagen der Tubercul. Studie Commissie 15, 43, 1941.
- RYAN en MEDLAR — Lymphocytic leukaemia and tuberculosis. Amer. Rev. of Tub. 36, 212, 1937.
- SABIN, DOAN en FORKNER — Studies on tuberculosis. Journ. of exper. med. 52, 1930, Suppl. 3.
- SAMSON — Leukämie und Infektionskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung akuter Infektionen. Berl. klin. W. schr. 5, 1908.
- SCHILLING — Das Blutbild und seine klinische Bedeutung, 1926.
- SCHILLING — Pathologisch-histologische Studien in bezug auf den Calmetteschen Tuberkelbazillus (B.C.G.). Virch. Arch. 278, 462, 1930.
- SCHITTENHELM — Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden organen. 1925.
- SCHOLZ — Die Formen der durch Tuberkelbazillen verursachten Sepsis (Typhobacillose LANDOUZY) und Miliartuberkulose. Inaug. Diss. 1918.
- SCHOLZ — Die Formen der durch Tuberkelbazillen verursachten Sepsis tuberculosa acutissima und Miliartuberkulose. Berl. klin. W. schr. 55, 1146, 1918.
- SCHUBERT en GEIPEL — Ueber sog. primäre Milztuberkulose. Münch. med. W. schr. 2, 1852, 1914.
- SCHULZE — Abnormes Blutbild bei der allgemeinen Miliartuberkulose. Med. Klin. 40, 1552, 1928.
- SCHWARTZ en HEISE — Agranulocytic angina following sanocrysin. Amer. Rev. of Tub. 34, 151, 1936.
- SAENZ en GUERRA — Isolement d'un bacille du type aviaire des lésions et du sang d'un tuberculeux lupique. C. R. Soc. de Biol. 108, 715, 1931.
- SECCO — Leucemia et tuberculosi. Giorn. di clin. med. 6, 580, 1925. Ref. z. bl. f. d. ges. Tbk.forsch. 25, 600, 1926.
- SENATOR — Ueber einen Fall von akuter Miliartuberkulose mit dem ausgeprägten Bilde des Abdominaltyphus. Berl. klin. W. schr. 349, 1881.

- SERGEANT, BORDET en DURAND — Exploration radiologique de l'appareil respiratoire. p. 146.
- SHERWOOD — Some cellular reactions and immunity in tuberculosis. Journ. of immun. 17, 481, 1929.
- CECILIA SHISKIN en ROODHOUSE GLOYNE — Anaemia as a predisposing factor in tuberculosis. Amer. Rev. of Tub. 38, 3, 1938.
- SIEGMUND — Areaktive generalisierte Tuberkulose. Beitr. z. Path. Anat. 103, 431, 1939.
- SIEGMUND — Z. bl. inn. Med. 42, 879, 1936.
- SMEETS — Over de typhobacillose, ziekte van Landouzy. N. T. v. G. 1946, 640.
- STAEHELIN — Ueber allgemeine akute Miliartuberkulose. Münch. med. W. schr. 81, I, 780, 1934.
- STAHEL — Reaktionen um Granulationsgewebe im Knochenmark bei Miliartuberkulose und Boeckscher krankheit. Fol. Haemat. 61, 345, 1938.
- STEINBRINCK — Ueber sepsis tuberculosa acutissima mit a-granulocytose. Med. Welt. 12, 381, 1938.
- STERNBERG — Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose. Erg. Allg. Path. 30, 1, 1936.
- STÖGER — Myeloblastenreaktion bei atypischer Tuberkulose (Geflügeltuberkulose). Wien klin. W. schr. 21, 1940.
- STRAUB — De beteekenis van den maagdelijken bodem voor het ontstaan van tuberculose op volwassen leeftijd, van pathologisch-anatomisch standpunt bezien. Verslagen der tuberculose-studie-commissie. 11, 50, 1937.
- STRUMIA — Agranulocytosis and acute leukemia. Am. Journ. med. Sc. 187, 826, 1934.
- STRUMIA en BOERNER — Phagocytic activity of circulating cells in the various types of leukemia. Am. Journ. of Path. 13, 335, 1937.
- SUSSMANN — An enquiry into the relations of leucaemia and tuberculosis. The Practitioner, a medical journal. 536, 1903.
- SWEANY — Gecit. naar Matisseck J. of the Am. med. Ass. 87, 1206, 1926.
- SWIRTSCHESKAJA — Ueber „Sekundäre Myelose“ bei Tuberkulose. Virch. Arch. 262, 1, 1926.
- TAKEUCHI — Ueber die Histogenese der tuberkulösen Veränderungen. Transactiones Societatis Pathol. Japonicae. 25, 1, 1936.
- TANABE — Die spezifische phagozytäre Tätigkeit der Leukozyten bei Leukämien. Dtsch. med. W. schr. 1025, 1941 II.
- TENDELOO — Ursachen der Lungenkrankheiten. Wiesbaden 1902.
- THOMPSON — Abnormalities in white bloodcellresponse. Am. Journ. med. Sc. 334, 1931.
- TROISIER, BOQUIEU en DE SANCTIS-MONALDI — Typho-bacillose provoquée chez un adulte par l'injection intra-veineuse massive de B.C.G. Bull. Soc. med. Hôp. Paris, 1215, 1931.
- TRUDEAU — Artificial immunity in experimental tuberculosis New York M. J. July 18, 1903.
- ULRICI — Die hämatogenen Lungentuberkulosen. Beitr. z. Klin. Tbk. 77, 267, 1931.
- URBACH — Das Krankheitsbild der Geflügeltuberkulose der Haut beim Menschen und beim Tier. Arch. f. Dermatol. 157, 360, 1929.
- USTVEDT — Untersuchungen über die tuberkulöse Infektion im Kindesalter. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 81, 431, 1932.
- VELTEN en FATUM — Beitrag zur Sepsis tuberculosa acutissima Beitr. z. klin. d. Tbk. 94, 672, 1940.
- VOGT — Ueber die Immunität des Menschen gegen die Tuberkulose. Monatschr. f. Kinderheilk. 76, 1, 1938.
- VORWALD — The early cellular reactions in the lungs of rabbits injected intravenously with human tubercle bacilli. Amer. Rev. of Tub. 25, 74, 1932.
- WARTMAN — Attraction of human polymorphonuclear leukocytes by tuberculo-protein. Arch. of Pathol. 26, 694, 1938.
- WARTMAN en INGRAHAM — Chemotactic properties of tuberculo-phosphatide and tuberculo poly-saccharide. Arch. op Pathol. 29, 773, 1940.
- WÄTJEN — Sepsis tuberculosa gravissima bei klinisch gebesserter myeloischer Leukämie. Münch. med. W. schr. 1551, 1935 II.
- WEBER en BOFINGER — Die Hühnertuberkulosen. Tbk. Arb. ksl. Ges. d. h. amt. 1, 83, 1904.
- WEIL en COSTE — Leukémie et tuberculose Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 45, 1019, 1921.
- WEIL en MOURICHAUD — Localisations tardives de la typhobacillose infantile. Presse

- méd, 95, 849, 1909.
- WEITS — Tuberkulinbehandlung bei Leukämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 92, 551, 1908.
- WIDAL en RENDU — Splénomégalie tuberculeux sans leucémie avec hyperglobulie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 2 Juni, 1899.
- WIECKMANN — Miliartuberkulose und sekundäre Myeloblastose. Med. Klin. 18, 1086, 1922.
- WIENBECK — Die menschliche Leukämie (Leukose) und die leukämoiden Veränderungen. Jena. Gustav Fischer 1942.
- WOODRUFF — A free growth period of tubercle bacilli in the guinea pig omentum as related to the hypersensitive state. Am. Journ. of Path. 10, 739, 1934.
- VON WYSZ — Die Tuberkulosepsis und die Typhobacillose LANDOUZY. Schweiz. med. W. schr. 1190, 1939.
- VON WYSZ — Die Tuberkulosepsis und die Typhobacillose LANDOUZY. Helvetica Med. Acta 4, 430, 1940. Helvetica Med. Acta 5-6, 683, 1940-'41.
- YERSIN — Etude sur le développement du tubercule expérimental. Ann. Inst. Pasteur 245, 1888.
- YGLESIAS — Beiträge zur pathologischen Anatomie der primären Tuberkulose des Erwachsenen. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 90, 557, 1937.
- ZEE-WHAY — Der Parallelismus zwischen Hämogramm und Krankheitszustand bei der Tuberkulose. Z. schr. f. klin. Med. 98, 418, 1924.
- ZEYLAND en PIASECKA-ZEYLAND — Die anatomischen Grundlagen der Allergie in der experimentellen Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tbk. 85, 369, 1934.
- ZIEGLER — Klinischer und anatomischer Beitrag zur Lehre von der chronischen lymphatischen und myeloischen Leukämie. Z. schr. f. klin. Med. 72, 53, 1911.
- ZINSSER — Resistance to infectious diseases. The Mac-Milan Company, New-York 4, 1931. Gecit. naar WOODRUFF.
-



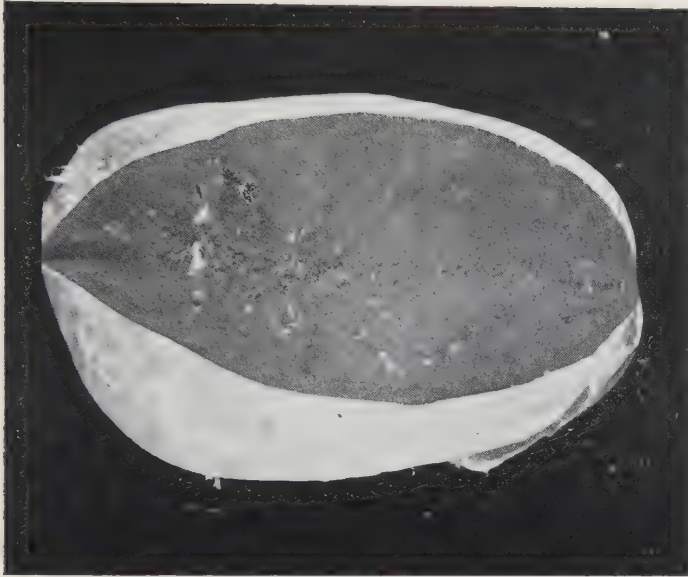


Fig. 1. Overzichtsbeeld van de milt. De uitzaaiïng
gelijkt veel op die bij miliaire tuberculose.



Fig. 2. Overzichtsbeeld van de lever. De uitzaaiïng is
veel dichter dan in de milt.



Fig. 3. Détailphoto van het oppervlak van de lever in fig. 2.

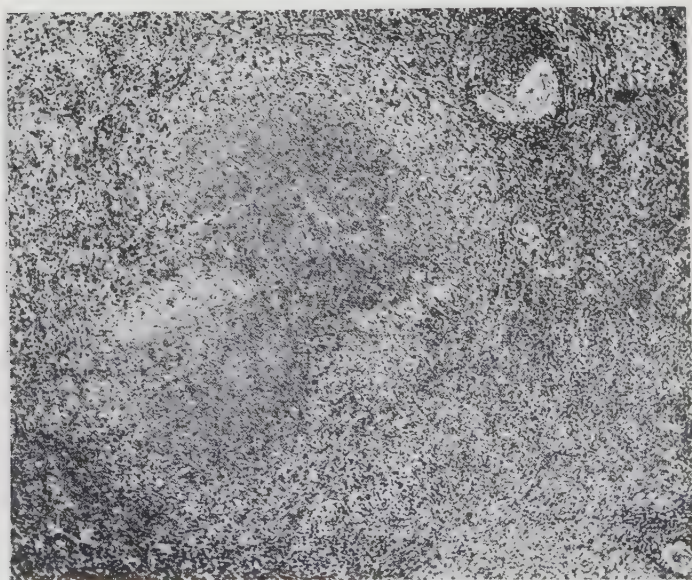


Fig. 4. Necrotische haard in de miltpulpa. Om den haard ontbreekt het voor tuberculose kenmerkende granulatieweefsel. Ook het necrotische weefsel herinnert door zijn betrekkelijke rijkdom aan kernkruimels weinig aan tuberculeuze verkazing.

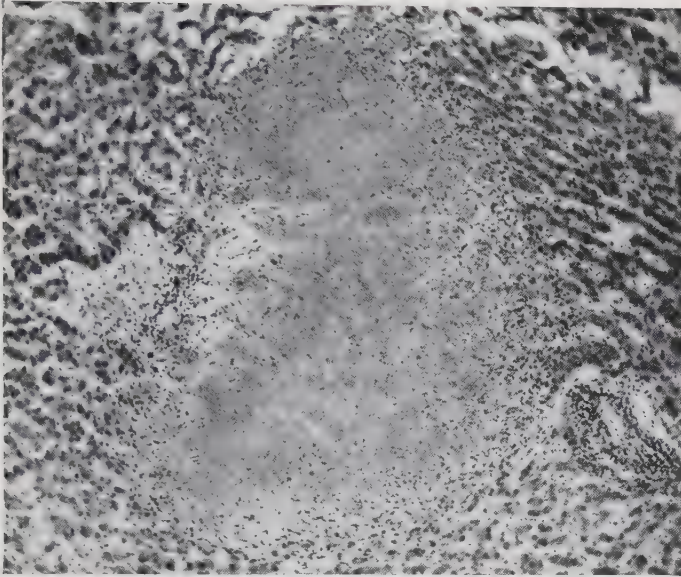


Fig. 5. Necrotische haard in de lever. Ook hier ontbreekt tuberculeus granulatieweefsel; het necrotische weefsel is tamelijk homogeen van structuur en weinig korrelig.

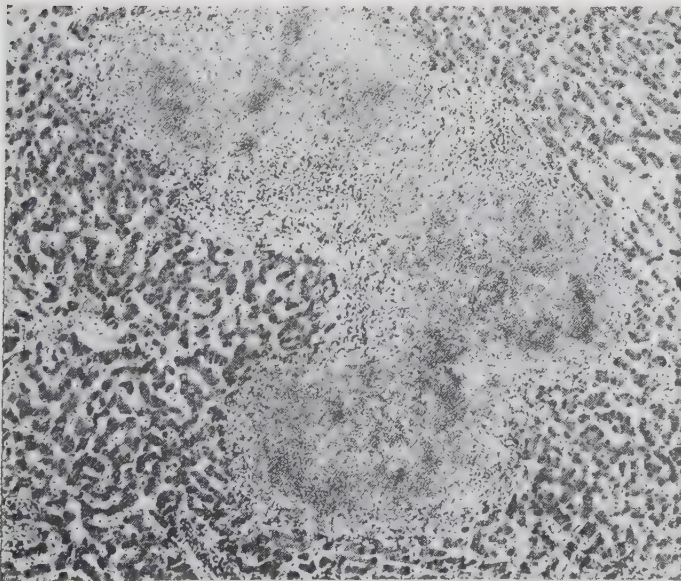


Fig. 6. Necrotische haard in de lever. Door de grotere hoeveelheid kernkrumels sterkere korreling dan in fig. 5.

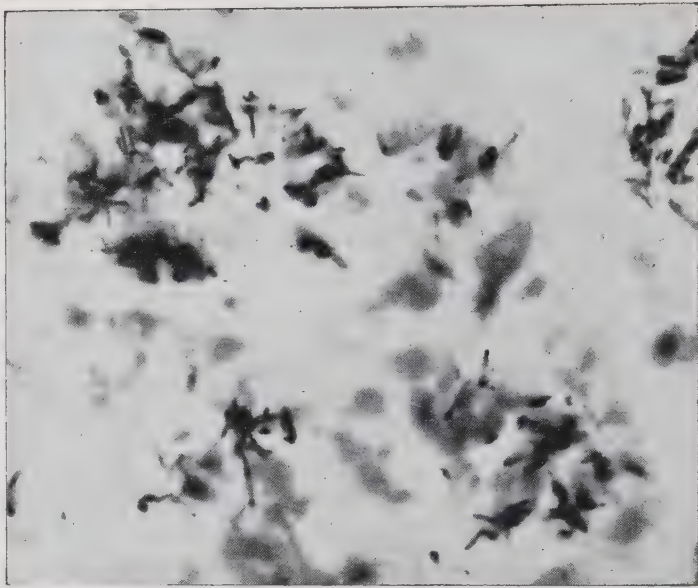


Fig. 7. Volgens Ziehl-Neelsen gekleurd praeparaat van de lever. De necrotische haarden bevatten zeer groote hoeveelheden tuberkelbacillen (olie-immersie).

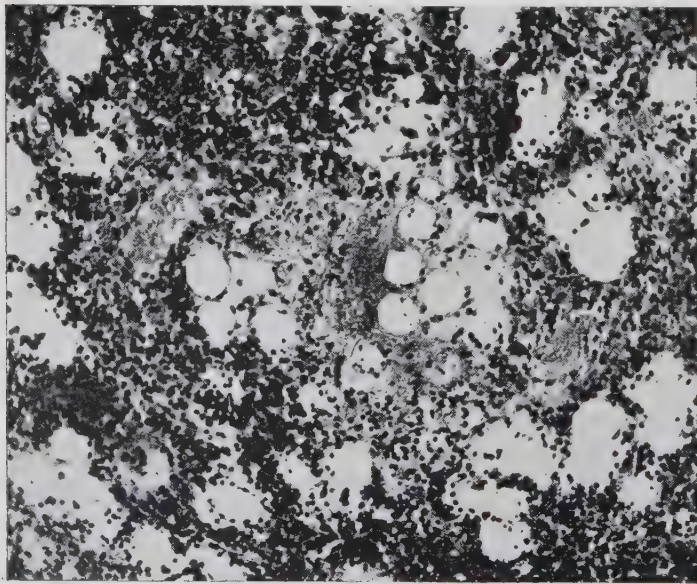


Fig. 8. Licht gekleurd, necrotisch haardje in het matig celrijke beenmerg; aan de randen ontbreekt reactie.

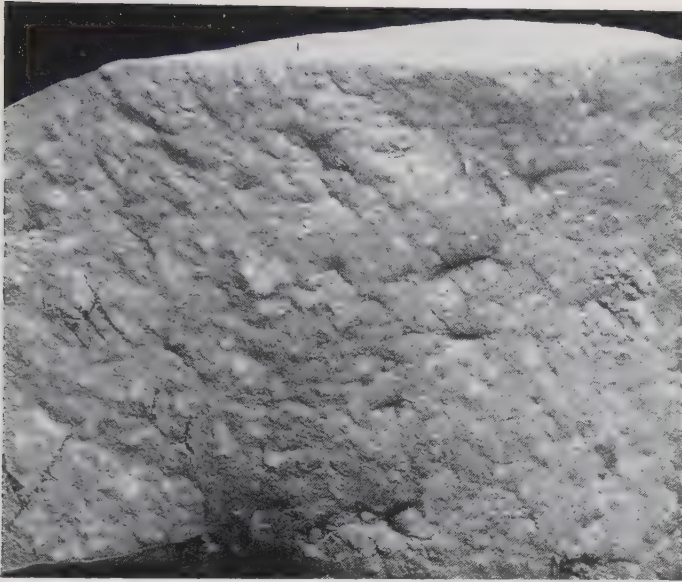


Fig. 9. Het sneevlak van de milt toont een vrij dichte uitzaaiïng van ronde en grillig gevormde, matig duidelijk begrensde, licht gekleurde haardjes.

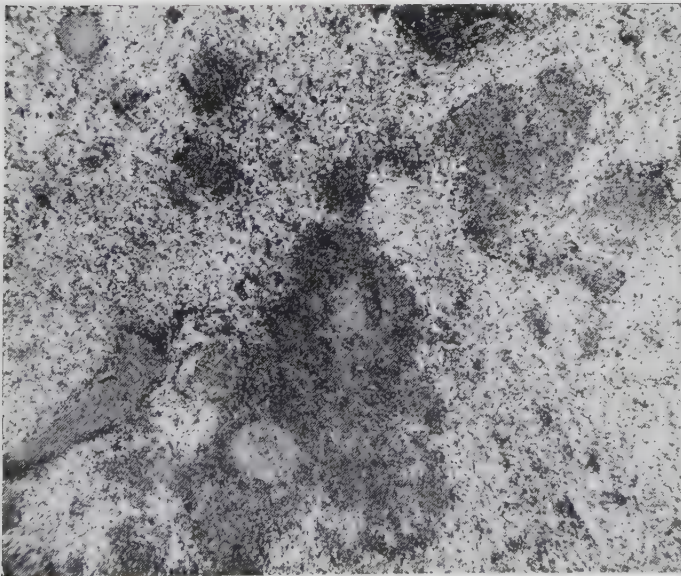


Fig. 10. Enkele grillig gevormde necrotische haardjes in de milt-pupa; tuberculeus granulatie-weefsel ontbreekt.

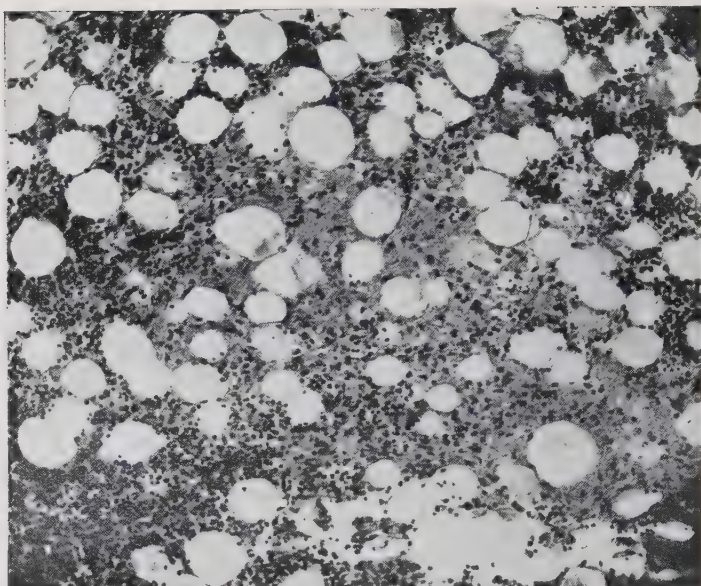


Fig. 11. Het matig celrijke beenmerg toont, evenals in geval I (fig. 8), onscherp begrensde, licht gekleurde, necrotische haardjes.

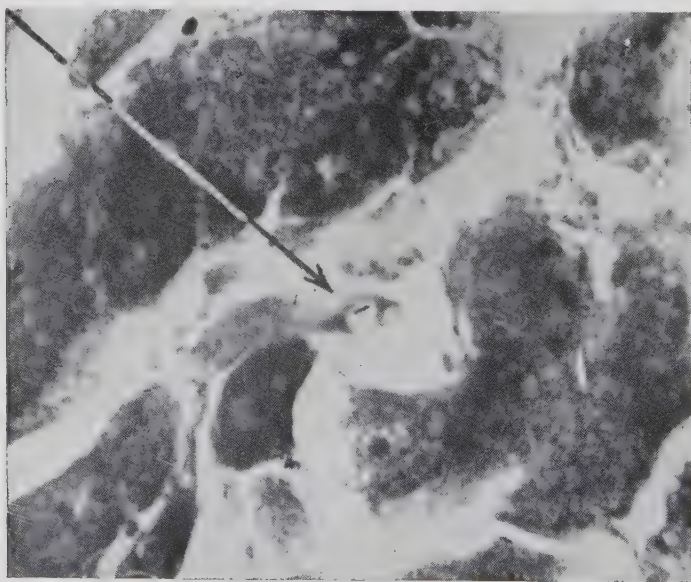


Fig. 12. Volgens Ziehl-Neelsen gekleurde coupe van de lever. In een ster cel van Kupffer (pijl) ligt een tuberkelbacil; er omheen toont het protoplasma een lichte hof (olie-immersie).

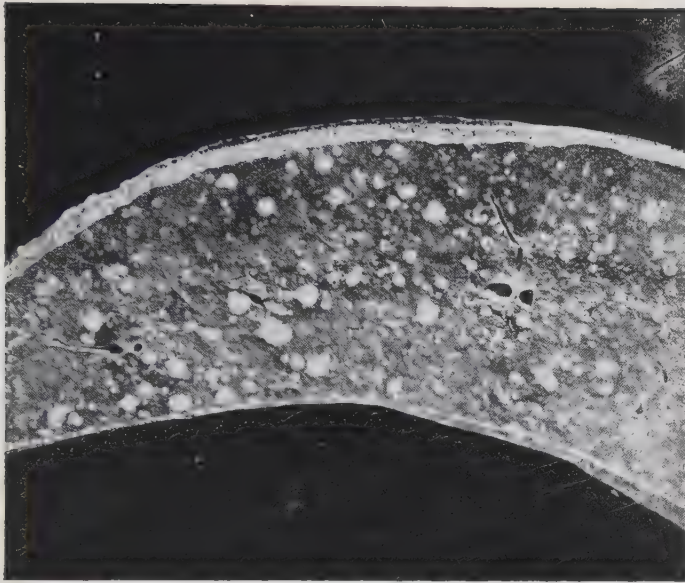


Fig. 13. De milt toont op het sneevlak een dichte diffuse uitzaaiing van wisselend groote, over het algemeen ronde, grijsgeel gekleurde haardjes.



Fig. 14. Détailphoto van het sneevlak van de lever, waarop de wel zeer dichte uitzaaiing duidelijk tot uiting komt.

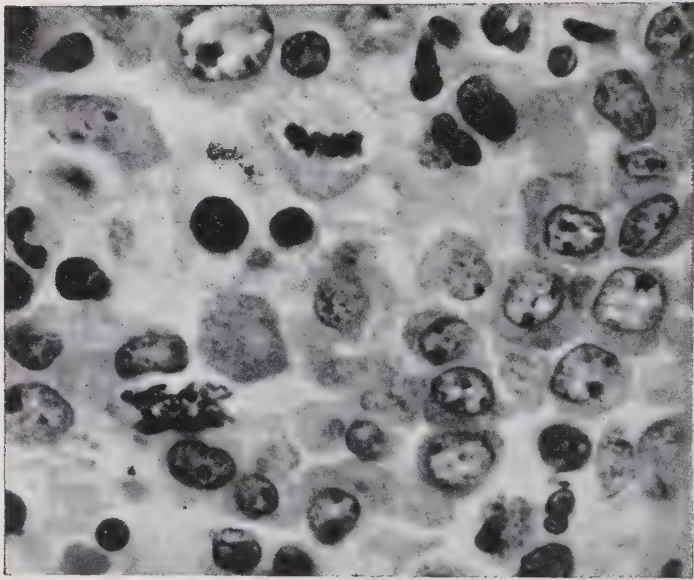


Fig. 19. Coupe van sternumpunctaat. Het zeer celrijke, actieve, veel myelocyten bevattende beenmerg toont vele kerndeelingsfiguren (olie-immersie).



Fig. 20. Biopsie van een halslymfklier. De coupe toont een vlekkelig, niet door tuberculeus granulatieweefsel omgeven, necrotisch hardje.



Fig. 21. Het sneevlak van de milt toont wisselend groote, geelwitte haarden, soms omgeven door een rooden hof.



Fig. 22. Het sneevlak van de lever toont dezelfde haardvormige afwijkingen als dat van de milt in fig. 21.

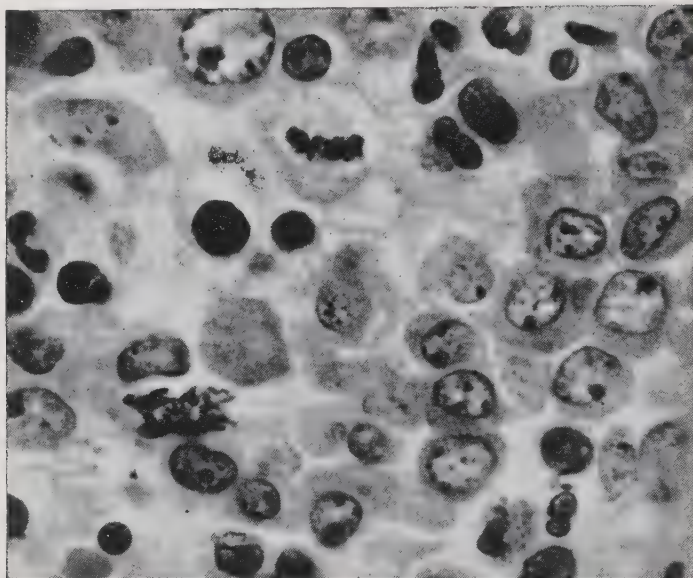


Fig. 19. Coupe van sternumpunctaat. Het zeer celrijke, actieve, veel myelocyten bevattende beenmerg toont vele kerndeelingsfiguren (olie-immersie).

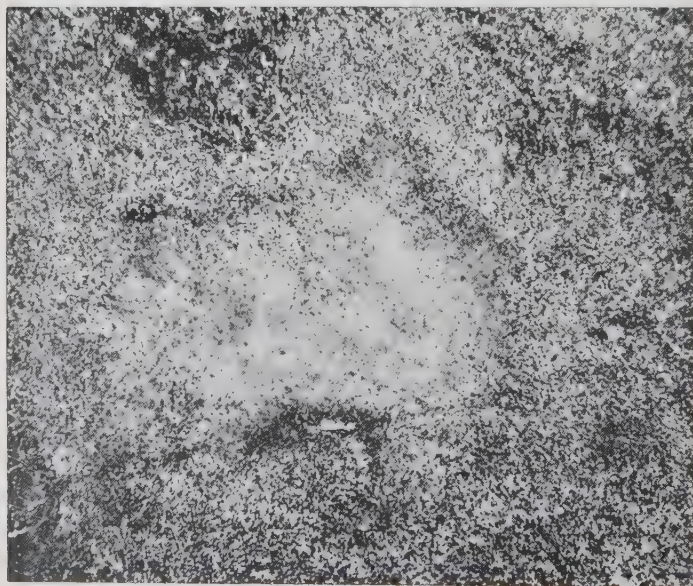


Fig. 20. Biopsie van een halslymfklier. De coupe toont een vlekkig, niet door tuberculeus granulatiweefsel omgeven, necrotisch haardje.



Fig. 21. Het sneevlak van de milt toont wisselend groote, geelwitte haarden, soms omgeven door een rooden hof.



Fig. 22. Het sneevlak van de lever toont dezelfde haardvormige afwijkingen als dat van de milt in fig. 21.

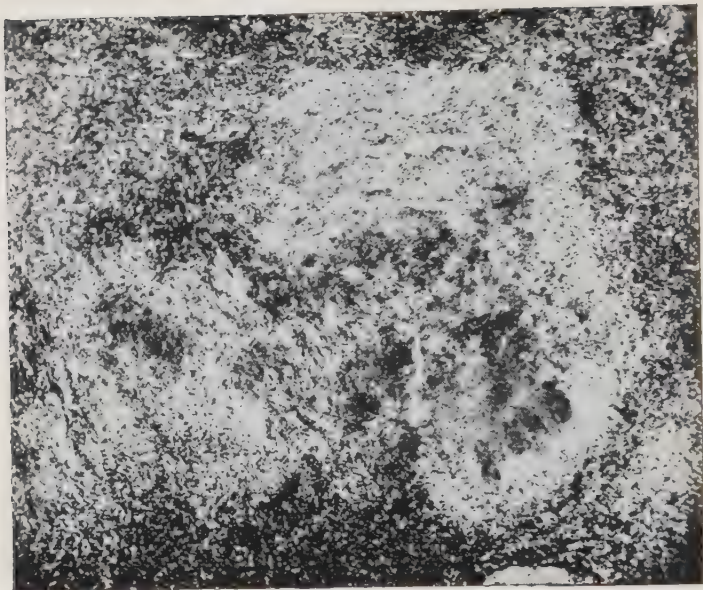


Fig. 23. Vlekkig necrotische haard in de milt. Tuberculeus granulatieweefsel ontbreekt.

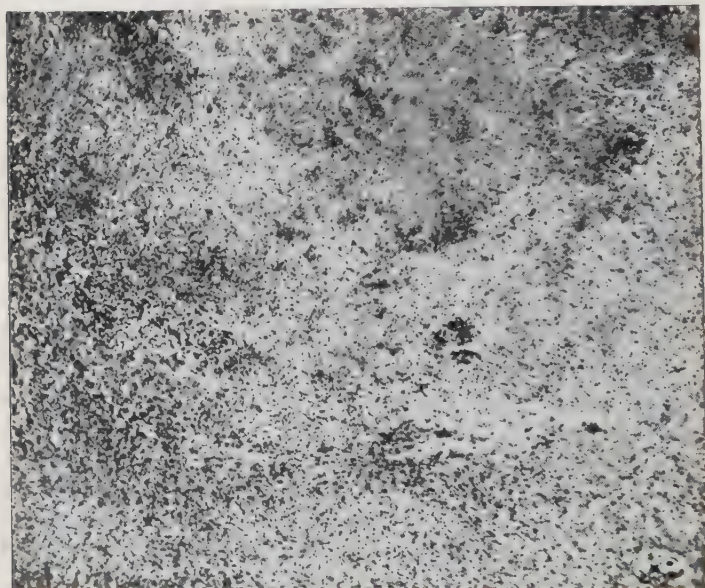


Fig. 24. Vlekkig necrotische haard in de lever; ook hier ontbreekt tuberculeus granulatieweefsel.

STELLINGEN.

I.

Voor het ontstaan van tuberculeus granulatiweefsel is normale leucopoëse een vereischte.

II.

Met het oog op de ontwikkeling van polyarthrititis rheumatica acuta dient de contrôle van patiënten, die een haemolytische streptococcen aandoening van de keel hebben doorgemaakt, nauwkeuriger en langer voortgezet te worden dan gebruikelijk is.

III.

Polyarthrititis rheumatica acuta en rheumatoide arthritis zijn nauw verwante aandoeningen.

IV.

Bij lupus erythematosus disseminatus acutus zijn de huidafwijkingen slechts één manifestatie van een algemeene beschadiging van het bindweefsel, zich uitende in haardvormige fibrinoïde necroses.

V.

De neohombreoltoediening als therapeuticum voor follikel persistens is bij jonge vrouwen gecontraindiceerd.

VI.

Bij de behandeling van spastische toestanden van skeletspieren, in het bijzonder bij traumatische aandoeningen van het ruggemerg, kan men de oefentherapie waardevol ondersteunen door toediening van curare.

VII.

Bij een hoogzittend rectum carcinoom verdient resectie de voorkeur boven amputatie.

VIII.

Jeugdvormen van erythro- en leucocyten in het periphere bloed wijzen op extra-ossale bloedaanmaak.

IX.

Aan het door Rohr ingevoerde begrip der latente beenmerg-insufficiëntie dient in de kliniek meer aandacht te worden besteed.

X.

Het doorsnijden van de nervus obturatorius bij arthrosis deformans van het heupgewricht is op zichzelf een onvoldoende therapie.

XI.

Het cytologisch onderzoek van uitstrijkpraeparaatjes van het bij bronchoscopie verkregen secreet dient, naast de gebruikelijke diagnostische methoden, te worden toegepast bij verdenking op bronchiaal carcinoom.

XII.

Thiouraciltherapie bij hyperthyreoidie kan zonder bezwaar gevolgd worden door strumectomie.

